UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 193

Étude expérimentale de l'influence de quelques barbituriques sur l'épreuve à la Bromosulfonephtaléine

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

MENTION PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1961

PAR

René ECALLE

MEMBRES DU JURY

MM. DELAS, *Président.*
Y. LAPORTE, ROUX, DOUSTE-BLAZY, *Assesseurs.*
BOURBON, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU CENTRE
CAMILLI & FOURNIÉ
28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1961

ETUDE EXPÉRIMENTALE

de l'influence de quelques barbituriques sur l'épreuve à la Bromosulfonephtaléine

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546524_0092

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 193

Étude expérimentale de l'influence de quelques barbituriques sur l'épreuve à la Bromosulfonephtaléine

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

MENTION PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1961

PAR

René ECALLE

MEMBRES DU JURY { MM. DELAS, *Président.* ; Y. LAPORTE, ROUX, DOUSTE-BLAZY } *Assesseurs.* ; BOURBON, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU CENTRE
CAMILLI & FOURNIÉ
28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1961

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.		MM.
DOYEN	LAZORTHES	Professeurs honoraires	VALLOIS, CLERMONT, DUCUING, RIBAUT, NANTA, TAPIE, BRUSTIER
ASSESSEUR	CAUJOLLE		
Doyens honoraires	GORSE, CALVET, LEFEBVRE		

SECTION MÉDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MERIEL, GADRAT	Accouchement et Obstétricie Sociale	PONTONNIER
Clinique chirurgicale et gynécologie	FABRE (P.)	Anatomie	LAZORTHES
Clinique chirurgicale et du Cancer	GRIMOUD	Anatomie appliquée	POULHES
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE	Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit	BAZEX	Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne	MOREL	Chimie Biologique	VALDIGUIE
Clinique des maladies des voies urinaires	N...	Electroradiologie	MARQUES
Clinique médicale infantile et puéricul	SOREL	Embryologie générale	BROUSSY
Clinique de neurologie et de psychiatrie	RISER	Histologie	BIMES
Clinique obstétricale	GUILHEM	Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
Clinique Odonto-Stomotologie	CADENAT (E.)	Médecine légale et du Travail	PLANQUES
Clinique ophtalm.	CALMETTES	Médecine Sociale	BOUNHOURE
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET	Parasitologie	BOUISSET
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU	Pathologie Chirurgicale	N...
		Pathologie générale et médecine expériment.	SENDRAIL
		Physico-Chimie	AUVERGNAT
		Physiologie appliquée et Pharmacologie	BAISSET
		Physique biologique et médicale	BUGNARD
		Propédeutique médicale	GERAUD
		Thérapeutique	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	COULOUMA	Pathologie Médicale	LAPORTE (J.)

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Bactériologie	Mme ENJALBERT	Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
Physiologie	LAPORTE (Y.)	Physique Médicale	BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique	BOUISSOU	Parasitologie	RUFFIE (J.)
Histologie et embryol	PLANEL	Physiologie	MONTASTRUC

AGREGES

Pathologie Médicale	MONNIER, RIBAUT, DELAUDE, CALAZEL	Pathologie Chirurgicale	ENJALBERT, FICAT, PASQUIE, SOUQUET
Médecine légale	GREZES-RUEFF	Pédiatrie	BARDIER
Odontostomatologie	CADENAT (H.)	Rhumatologie	RUFFIE (R.)

AGREGES LIBRES

Anatomie	THOMAS	Pathologie chirurgicale	DAMBRIN, DIEULAFE
Ophtalmologie	DEODATI	Urologie	LHEZ
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX		

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU	Matière Médicale	VINCENT
Chimie analytique, Toxicologie et Hyg. indust.	N...	Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE
Chimie Pharmaceutique	BLANC	Pharmacie galénique	STANISLAS
Histoire Naturelle	DELAS		

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences appliquées (Toxicologie)	BOURBON	Sciences Naturelles	Mlle MEYNIER, ROUX

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie	BREUILLAUD	Sciences Physiques	PITET

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	ROCHE	Secrétaire	Mme LAFFONT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

En témoignage de mon affection pour les sacrifices qu'ils ont acceptés.

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DELAS

Professeur d'Histoire Naturelle
Chevalier de la Légion d'Honneur

Hommage de profonde gratitude pour l'intérêt bienveillant qu'il nous a porté pendant nos études. Qu'il veuille bien agréer nos remerciements et trouver ici l'expression de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. LAPORTE

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de faire partie du jury de cette thèse. Avec nos remerciements et notre vive reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. ROUX

Qui nous a suggéré notre sujet de thèse. Il nous a personnellement aidé dans notre travail.

Qu'il veuille bien accepter nos remerciements et notre sincère gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. DOUSTE-BLAZY

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour son enseignement et l'honneur qu'il nous a fait de juger notre travail.

Monsieur le Professeur P. BOURBON

Qui nous a témoigné sa sympathie pendant nos études, en témoignage de notre gratitude.

Madame le Professeur Th. DULUCQ

Professeur de Botanique et Cryptogamie

Nos vifs remerciements pour la bienveillance qu'elle nous a toujours témoignée.

Monsieur R. ROUFFIAC

Assistant à la Faculté

Monsieur J. COSTES

Ex-Assistant à la Faculté

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

A TOUS MES CAMARADES
DU LABORATOIRE D'HISTOIRE NATURELLE

AVANT-PROPOS

Dans le cadre d'une vaste enquête sur les limites d'utilisation des substances neuro-sédatives, il convenait de préciser l'influence éventuelle, sur le fonctionnement hépatique, des barbituriques que la thérapeutique utilise largement en traitement longtemps soutenu.

Nous remercions vivement Monsieur le Professeur DELAS *et* Monsieur le Professeur ROUX *d'avoir bien voulu nous confier une partie de ce travail auquel le Laboratoire de Biologie animale du Service d'Histoire Naturelle attache ses efforts depuis plusieurs années.*

Nous sommes entré dans le Laboratoire de Monsieur le Professeur DELAS *dans le courant de notre deuxième année de Faculté ; nous avons tout de suite remarqué combien était grand le prestige de notre Maître auprès de ses collaborateurs et des étudiants attachés à son Laboratoire. Pendant la durée de nos études et depuis lors il n'a cessé de nous offrir le témoignage de sa bienveillance et de sa sollicitude presque paternelle. Il a porté un intérêt constant à notre expérimentation, ne cessant de nous prodiguer les conseils les plus judicieux et discutant avec nous des résultats récemment obtenus. De plus, nous ayant confié pendant une année l'enseignement des Travaux Pratiques de Biologie animale, pour une telle marque de confiance nous lui exprimons toute notre gratitude.*

Il nous est particulièrement agréable de le remercier à ce double titre et nous le prions de bien vouloir excuser notre expression qui, pour banale qu'elle soit, n'en reste pas moins sincère.

Pour la mise en route de ce travail et tout au long de l'expérimentation, Monsieur le Professeur ROUX *n'a cessé de nous prodiguer ses conseils éclairés ; dans les moments difficiles, et il y en eut, ne ménageant pas sa peine, il nous encourageait vivement ; il n'a pas craint même, au détriment de ses loisirs parfois, de venir nous apporter une aide efficace.* Monsieur le Professeur ROUX *nous a permis de nous initier aux techniques minutieuses de la physiologie expérimentale, nous confiant même par la suite*

certaines recherches du Laboratoire ; nous tenons à lui être reconnaissant de son aide et de son témoignage de confiance ; nous serons heureux de l'en remercier de la manière la plus vive.

M. Jean Costes, *Assistant du Laboratoire d'Histoire Naturelle, nous a toujours accordé une aide efficace ; il s'est dépensé sans compter pour notre travail et cela malgré ses nombreuses occupations personnelles ; son amitié nous fut précieuse pendant de longues années ; qu'il veuille bien accepter ici tous les sentiments de profonde reconnaissance et d'amitié sincère que nous éprouvons à son égard.*

PLAN

I. — Anesthésie et fonctionnement hépatique.

II. — Conditions expérimentales :

1° Choix de l'animal ;
2° Les barbituriques.

III. — Exploration fonctionnelle hépatique :

1° Choix du test ;
2° Technique de l'épreuve à la B.S.P.

IV. — Activité des barbituriques :

1° Barbital ;
2° Butabarbital ;
3° Pentobarbital ;
4° Penthiobarbital ;
5° Amobarbital ;
6° Sécobarbital.

V. — Interprétation et discussion des résultats expérimentaux.

VI. — Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

ANESTHESIE ET FONCTIONNEMENT HÉPATIQUE

Les explorations physiologiques de la fonction hépatique et l'étude des cholérétiques conduisent souvent à pratiquer chez l'animal une fistule biliaire extemporanée.

Cette technique d'exécution simple et commode a cependant fait l'objet de quelques critiques (5) ; l'objection majeure est l'obligation de mettre l'animal en anesthésie et de perturber ainsi la cholérèse.

Si cet inconvénient est réel, cette technique qui a de par ailleurs l'avantage d'une exécution rapide et facile, pourra cependant être retenue à la condition de choisir judicieusement l'anesthésique et de toute façon conservera un intérêt certain pour opérer une sélection au cours de recherches préliminaires parmi une série de substances supposées hépatotropes. CHABROL et Coll. (20) ont les premiers rapporté que lors de l'anesthésie du chien à l'α chloralose, ce produit possédait la fâcheuse propriété, confirmée par la grande majorité des auteurs, d'exciter la sécrétion biliaire ; la cholérèse ne se normalise que dans la seconde phase et ainsi la période utile de l'expérimentation est considérablement réduite, à peine 2 heures environ et cela malgré les précautions recommandées par SANTENOISE et Coll. (76).

Cet anesthésique ne permet donc pas, dans la majorité des cas, d'apprécier toute l'activité d'un cholérétique, pour peu que son action soit soutenue et sera particulièrement défavorable à l'étude des cholérétiques à action retardée.

L'adjonction d'un autre anesthésique au chloralose permet certes d'en diminuer les doses mais ne supprime pas complètement cet effet cholérétique fâcheux : c'est ce qui a été signalé par MERCIER et Coll. (61).

L'influence de l'anesthésie sur le fonctionnement hépatique demande donc une étude approfondie.

DELAS, ROUX et Coll. (28) ont précisé celle de l'α chloralose : ils ont analysé les répercussions de cet anesthésique sur l'élimination de la Bromosulfonephtaléine ; ce test est en effet considéré comme reflétant l'état du fonctionnement hépatique. Leurs résultats ont été les suivants : la comparaison de la vitesse de dispari-

tion de la B.S.P. du sang au cours de 2 tests : l'un avant anesthésie, l'autre 25 mn après injection de chloralose, démontre, dans ce dernier cas, un retard de 30 % 10 mn après l'injection du chloralose, de 25 % 45 mn après.

Des tests identiques, pratiqués durant la phase utile pour l'expérimentateur, de cette anesthésie, indiquent des modifications de rétention du même ordre. Elles peuvent se révéler beaucoup plus importantes encore (55 %) sous l'effet d'une nouvelle injection de chloralose pratiquée en fin d'anesthésie pour la prolonger.

Ce retard, induit par le chloralose et qui pourrait être considéré comme paradoxal pour une substance réputée chlolérétique, ne l'est cependant pas.

En effet, Cantarow et Coll. (16) dont les résultats ont été confirmés par Delcourt et Domb (29) reconnaissent que des cholérétiques comme le cholate, le déhydrocholate de sodium et d'autres, peuvent provoquer une rétention de B.S.P. Mais dans ce cas, elle est temporaire et l'on peut estimer qu'il s'agit là d'un phénomène de compétition entre deux substances excrétées par le même mécanisme ; s'il s'agissait d'une véritable agressivité pour la cellule hépatique, cette rétention subsisterait beaucoup plus longtemps. En effet l'ingestion longtemps prolongée de déhydrocholate de sodium n'affecte pas la fonction hépatique, que ce soit chez le Chien ou le Rat, comme l'ont démontré Berman et Coll. (4).

En ce qui concerne le chloralose, la notion de compétition ne peut être tenue pour valable car à la fin de l'anesthésie, l'accroissement de rétention reste important, alors même que l'activité cholérétique a disparu.

Le chloralose développant vis-à-vis de la cellule hépatique une certaine agressivité, il nous a paru raisonnable d'essayer d'autres anesthésiques pour des essais physiologiques et pharmacologiques se rapportant à la cholérèse ; et parmi eux, les barbituriques.

Notre travail consistera donc à déterminer la tolérance hépatique éventuelle à quelques barbituriques courants, utilisés en tant qu'anesthésiques chez le Chien.

Si, dans les groupes des drogues neuro-sédatives, de nouvelles familles chimiques sont venues occuper la première place, les barbituriques cependant n'en ont pas pour autant disparu. L'avènement des ataraxiques leur a laissé un domaine d'application encore très large, sans parler de la chirurgie qui continue à les utiliser.

Mais la destinée de telles substances en thérapeutique courante de neuro-sédation est d'être utilisées en traitement longtemps soutenu. Le barbiturique deviendra ainsi peu à peu un facteur essentiel et bientôt nécessaire pour la mise au repos du sujet ; par suite des phénomènes d'accoutumance auxquels ces substances donnent malheureusement lieu, les doses, pour développer un même effet, doivent être peu à peu augmentées. Le changement de produit devenu ainsi nécessaire n'apporte qu'une solution momentanée au problème.

C'est donc sous cette incidence de la répétition soutenue, bientôt quotidienne de l'administration et de l'accroissement progressif des doses que la notion d'agressivité hépatique pourra revêtir toute son importance.

S'il est vrai que nos recherches de laboratoire intéressent non pas ces substances dans leur activité hypnotique mais bien anesthésique (et cela en fonction de l'utilisation expérimentale que nous avons primitivement envisagée pour aider le pharmacologiste dans son choix de l'anesthésique), il n'en reste pas moins que le gradient d'agressivité que nous pourrons ainsi définir pourra être extrapolé par le clinicien à la médication sédative.

Chapitre II

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

I. — CHOIX DE L'ANIMAL

Le choix de l'animal était pour nous un problème relativement délicat, les résultats fournis par l'expérimentation des cholérétiques chez diverses espèces animales étant loin d'être superposables. Les multiples prélèvements de sang, en quantité notable, nécessités par notre test, nous ont obligé d'emblée à ne pas retenir des animaux tels que : Rat, Cobaye et même Lapin.

D'ailleurs la réponse du Rat à des cholérétiques avérés, actifs chez l'Homme, peut être faible ou nulle (6) ; par contre, d'après Hildebrand (42), le Cobaye est un sujet d'expérimentation tout à fait valable. Le Lapin est préconisé par Stransky (83) qui mettait à profit le débit biliaire abondant et régulier de cet animal, fait vérifié par Charonnat et Coll. (21). Mais, de même, certains cholérétiques, actifs chez l'Homme, ne le sont plus chez cet animal : ainsi le cincophène (83, 48).

Le choix demeurait entre le Chat et le Chien. La constance de la sécrétion biliaire du Chat paraît prouvée par les travaux de Rothlin et Schalch, cités par Bizard et Vanlerenberghe (6) ; Cook et Coll. (26) considèrent que son foie présente des analogies morphologiques avec celui de l'Homme et ils ont mis au point, avec cet animal, une méthode d'essai biologique des cholérétiques ; nous ne l'avons cependant pas retenue, étant donné le manque de renseignements supplémentaires sur les réponses de cet animal à différents cholérétiques.

Restait le Chien, animal de choix pour la majorité des physiologistes, surtout dans ce domaine expérimental ; nous l'avons retenu pour nos essais.

Convenant aux expériences aiguës comme aux fistules chroniques, d'après Gunter et Coll. (40), sa réponse aux cholérétiques est la plus voisine de celle de l'Homme (7) : identique pour les dérivés de l'acide cholanique et peut-être plus intense pour les autres dérivés.

On a signalé, chez cet animal, une altération hépatique assez fréquente (26), en relation la plupart du temps d'ailleurs avec une néphrite, ce que nous avons pu vérifier dans notre Laboratoire ;

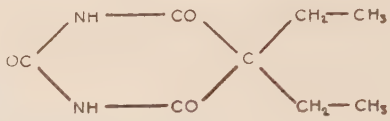
mais si l'on prend la précaution de n'utiliser que de jeunes Chiens de deux à trois ans au plus, un tel incident devient exceptionnel.

Les animaux que nous avons utilisés répondaient à cette condition et étaient d'un poids jamais inférieur à 7 kg ni supérieur à 19 k.

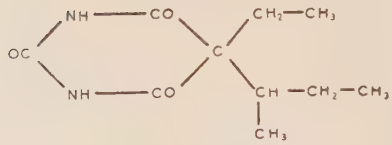
II. — LES BARBITURIQUES

Les barbituriques que nous avons utilisés sous forme de dérivés sodiques hydrosolubles sont les suivants :

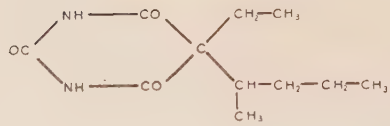
BARBITAL



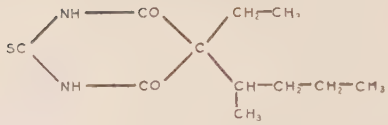
BUTABARBITAL



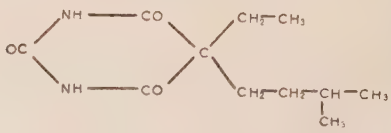
PENTOBARBITAL



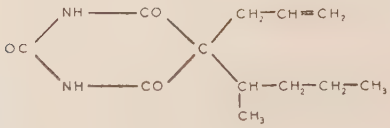
PENTHIOBARBITAL



AMOBARBITAL



SECOBARBITAL



Les solutions de barbituriques dans le sérum physiologique à 9 g p. 1 000 ml sont préparées extemporanément et utilisées dans l'heure qui suit (15 mn pour le penthiobarbital sodique et 30 mn pour le sécobarbital sodique) afin d'éviter une altération du produit par hydrolyse, toujours possible en milieu aqueux.

Nous avons choisi des solutions de concentration faible (2 g p. 100 ml) de façon à éviter un choc lors de l'injection endoveineuse, sauf en ce qui concerne le barbital sodique (15 g p. 100 ml), car les doses que nous avons été amené à injecter nous auraient imposé un volume de solution par trop important.

Dans une première série d'essais nous rechercherons donc la dose permettant d'obtenir une anesthésie telle que nous allons la définir dans le paragraphe suivant.

Dans une seconde série, nous évaluerons l'effet de cette dose sur le test à la B.S.P. Pour plus de sûreté, nous avons alors utilisé les Chiens qui, sous l'influence d'une dose déterminée de barbiturique avaient démontré une anesthésie répondant à nos critères ; mais lors du deuxième essai, la dose administrée fut la dose totale qui s'est avérée active la première fois, sans tenir compte des variations de poids de certains animaux, variations qui auraient pu survenir depuis les premières expériences.

Il est entendu qu'entre deux anesthésies effectuées sur le même animal, une période de repos suffisante, de plusieurs jours, a été accordée pour assurer un rétablissement complet.

Une seule exception pour le sécobarbital sodique, car les résultats ont été très homogènes ; nos Chiens sont anesthésiés la première fois avec une dose constante par kg ; les animaux utilisés la seconde fois furent des animaux neufs auxquels a été administrée cette dose/kg constamment active, quel que soit le poids.

Il nous fallait choisir un critère d'activité, facile à mettre en évidence et susceptible d'être reproduit pour chaque produit avec une constance telle que la comparaison des agressivités hépatiques puisse être établie de manière satisfaisante.

Le critère que nous avons retenu est une anesthésie du Chien d'une durée de 60 mn $\pm$ 10 mn et dont la période de latence est inférieure à 90 mn. Nous nous assurons que l'animal est dans un tel état par un ensemble de tests qui sont les suivants :

— Un sommeil profond, qui est reconnu lorsque les muscles de la nuque sont en complet relâchement et que l'animal n'est plus sensible aux excitations extérieures : bruit et déplacement de la tête de bas en haut.

— Une analgésie telle que le pincement de l'oreille avec une pince de Péan ne soit accompagné d'aucune réaction manifeste.

— Une résolution musculaire qui soit telle que le repli d'une patte postérieure sur elle-même n'entraîne pas une extension réflexe de cette patte.

Notre protocole d'essai d'un barbiturique sera alors le suivant :

Nous injectons à l'animal à jeun, par la veine saphène, la solution de barbiturique sodique à la concentration de 2 g p. 100 ml

(15 g p. 100 ml pour le barbital sodique), l'injection étant toujours pratiquée au rythme de 5 ml/mn.

Aussitôt après, l'aiguille étant maintenue en place, nous injectons 10 ml de soluté isotonique de chlorure de sodium afin de lancer le produit dans le torrent circulatoire. L'animal est alors retourné sur le dos comme si nous voulions pratiquer une intervention abdominale, car nous nous sommes aperçus que, pour obtenir un certain effet, la dose à administrer variait selon la position de l'animal.

Les tests permettant de définir l'état d'anesthésie sont pratiqués aux intervalles de temps suivants après la fin de l'injection : 2 mn, 5 mn, 15 mn, et ensuite toutes les 10 mn.

Chapitre III

EXPLORATION FONCTIONNELLE HÉPATIQUE

I. — CHOIX DU TEST

a) Choix de la fonction chromopexique.

Afin de déterminer l'agressivité hépatique éventuellement développée par les différents barbituriques que nous nous proposions d'étudier, il nous a fallu choisir un test biochimique de fonctionnement hépatique. Parmi les multiples fonctions d'un organe qui participe à de nombreux métabolismes (eau, glucides, protides, lipides, etc...), nous aurions pu explorer un ou plusieurs de ceux-ci ; mais l'intervention hépatique n'est pas la seule, et parfois même n'est pas prépondérante dans ces métabolismes ; de ce fait notre test perdait de sa spécificité, ce que nous tenions à éviter.

Une seule des fonctions hépatiques nous a paru répondre à ce critère de spécificité, c'est la fonction « chromopexique » ; elle est essentiellement hépatique.

A notre connaissance aucun autre organe ne peut fixer, concentrer dans ses cellules les colorants cristalloïdes et dialysables, ceux-ci étant ensuite éliminés par l'émonctoire biliaire en totalité ou presque si l'on s'adresse à un colorant convenablement choisi.

Le principe consiste en l'injection d'une solution de colorant par voie endoveineuse et en la mesure de la vitesse de disparition du produit du torrent circulatoire. Cette vitesse renseigne sur la capacité d'élimination de la cellule hépatique.

Pour apprécier le fonctionnement hépatique, il serait possible de doser le colorant dans la bile, mais comme la quantité qui disparaît du sang dépasse de beaucoup celle excrétée par la bile pendant le même temps (car il y a une phase de stockage précédant la phase d'élimination) (30), il est beaucoup plus commode et tout aussi satisfaisant d'établir le rythme de disparition du produit du sang.

b) Choix du colorant.

Ce sont Abel et Rowntree, cités par Bizard et Vanlerenberghe (8) qui, en 1909, montrèrent que certaines phtaléines halogénées sont éliminées en majeure partie par la bile ; de très nombreuses substances ont ainsi été étudiées en vue d'obtenir un test de fonctionnement hépatique.

Actuellement deux de ces phtaléines sont encore utilisées dans un tel but, ce sont :

le Rose Bengale (tétraiodotétrachlorofluorescéine),
la B.S.P. (tétrabromophénolphtaléine disulfonate de sodium).

Nous citerons également un colorant disazoïque, le Rouge Congo (diphényl-disazo-dinaphtylamine sulfonate de sodium).

Le Rose Bengale a une action photosensibilisatrice et hémolytique (8), ce qui conduit à restreindre son utilisation ; de plus, il est relativement difficile à doser avec précision et son élimination est lente.

Quant au Rouge Congo, sa disparition du plasma n'est pas due uniquement à sa fixation par les cellules du parenchyme hépatique, mais aussi par celles du rein ; il n'est donc pas spécifique.

La B.S.P. a motivé notre choix car aucun des inconvénients des deux dérivés précédents ne se retrouve avec elle (9). Ce colorant, proposé en 1925 par Rosenthal et White (74), est, de tous, celui qui est éliminé au maximum par la voie biliaire ; en outre, il est facile à doser dans le sérum, en toute sécurité. Et l'on sait que l'étude de l'élimination de la B.S.P. passe, en clinique humaine, pour représenter assez fidèlement l'état du fonctionnement hépatique. De nombreuses publications en ont consacré la valeur et la majorité des auteurs est unanime à reconnaître sa supériorité à l'heure actuelle ; de même dans les essais pharmacodynamiques. Parmi les très nombreux auteurs qui lui accordent une telle valeur nous en citerons quelques uns (3, 11, 14, 27, 30, 32, 35, 36, 44, 51, 53, 55, 58, 59, 65, 67, 77, 87).

Le rôle des cellules étoilées (cellules de Kuppfer) a été invoqué dans le phénomène de captage de la B.S.P. à partir du plasma. Klein et Levinson (50), Mills et Dragstedt (63), observent des rétentions de la B.S.P. après « blocage » de ces cellules par l'encre de Chine. Il est certain que l'action de l'encre de Chine n'est pas contestable ; elle a été retrouvée par Cantarow et Wirts (16) ainsi que par Shore et Zilversmit (81) ; par contre, il n'y avait pas de modification significative du volume de bile sécrétée. A la suite de ces expériences on admettait que l'extraction, hors du plasma, de la B.S.P. était le fait du système réticulo-endothélial et que la cellule de Kuppfer captait le colorant qui était ensuite concentré et éliminé par la cellule hépatique.

Mais un certain nombre de travaux récents ont infirmé le rôle [illegible] étoilées.

Brauer et Pessoti (13) constatent que l'encre de Chine n'empêche pas la captation de la B.S.P. par des coupes de foie « in

vitro », et suggèrent qu'« in vivo » l'encre de Chine détermine mécaniquement un trouble circulatoire.

Krebs et Brauer (52), après injection endoveineuse de B.S.P. radioactive marquée au S^{35}, préparent des coupes de foie de Rat pour des autoradiographies ; leurs résultats confirment que l'extraction de la B.S.P. ne met pas en jeu les cellules de Kuppfer mais qu'elle se fait directement à partir du plasma dans les cellules hépatiques.

Shore et Zilversmit (81) injectent simultanément chez le Chien anesthésié, de la B.S.P. et de l'or colloïdal radioactif, avant et après encre de Chine : ils constatent que la captation de l'or colloïdal n'est pas modifiée par des doses d'encre de Chine qui inhibent sévèrement l'excrétion de la B.S.P.

Puisque l'or colloïdal est fixé par les cellules de Kuppfer, un blocage de ces cellules ne peut être invoqué pour expliquer la rétention de la B.S.P. Repoussant également le trouble circulatoire et le défaut d'excrétion biliaire, les auteurs admettent que l'encre de Chine provoque une altération de la capacité du foie à concentrer la B.S.P. L'utilisation de colorants fluorescents a d'autre part permis de suivre la voie de leur élimination.

La fluorescence du Rose Bengale apparaît seulement dans les cellules hépatiques et non dans les cellules de Kuppfer (62). De même, ni Grafflin (38), ni Hanzon (41) n'ont pu déceler d'uranine dans les cellules étoilées. Ce dernier auteur a constaté que la fluorescence de l'endothélium des sinusoïdes était la même que celle du courant plasmatique marginal, qu'elle n'était pas modifiée par les variations de température, que son aspect ne variait pas, alors même que la fluorescence des cellules hépatiques était fortement réduite par différents facteurs (cholate, bilirubine) ; l'endothélium ne paraît donc jouer aucun rôle actif dans la sécrétion de ces substances.

En conclusion, le rôle des cellules de Kuppfer dans l'élimination de la B.S.P. reste extrêmement douteux et, par voie de conséquence, l'affinité de la cellule hépatique vis-à-vis de ce colorant est bien établie. Nous signalerons aussi qu'en clinique humaine les résultats du test à la B.S.P. varient beaucoup plus parallèlement à ceux du test de galactosurie provoquée qu'à ceux des réactions de floculation effectuées sur le sérum (24).

D'autre part, en cas d'agressivité des barbituriques, dans nos conditions expérimentales, cette atteinte ne nous semble pas devoir être suffisamment marquée pour être décelée par des modifications du taux de certains constituants plasmatiques, taux relevant des métabolismes hépatiques (tests « statiques ») ; le test à la B.S.P. permettra de déceler une atteinte même très légère et qui plus est, à très brève échéance, étant donné que nous utilisons un test d'exploration « dynamique ».

Il est à noter que, dans presque toutes les affections hépatiques, le test à la B.S.P. est troublé et il en est le plus souvent la première manifestation.

II. — TECHNIQUE DE L'EPREUVE A LA B.S.P.

a) Injection du colorant.

La B.S.P. est injectée dans la veine saphène ; la dose est calculée sur la base de 10 mg/kg et elle est administrée au rythme constant de 1 mn 45 sec., quel que soit le volume. Immédiatement après la fin de l'injection, l'aiguille restant en place, nous injectons 2 ml de soluté isotonique de chlorure de sodium en 15 sec., ceci pour lancer le produit dans la circulation.

La dose totale à injecter doit être en rapport direct avec la masse fonctionnelle hépatique. Pour apprécier celle-ci on ne peut se baser que sur le poids ou la surface corporelle ; si cette dernière base de calcul est de beaucoup préférable, car plus constante d'un individu à l'autre et plus proportionnelle aux variations normales du parenchyme hépatique, et si c'est elle qui est utilisée lors des investigations chez l'Homme, il ne peut en être de même chez le Chien car nous ne possédons pas de table permettant de calculer la surface corporelle en fonction du poids et de la taille ; c'est pourquoi notre base de calcul de dose est restée le poids de l'animal.

D'autre part, la dose de 10 mg/kg peut paraître élevée, car chez l'Homme les auteurs qui injectent la B.S.P. proportionnellement au poids le font à raison de 2 à 5 mg/kg (25). Mais il faut noter que chez le Chien le rapport $\frac{\text{poids du foie}}{\text{poids de l'animal}}$ est supérieur à celui de l'Homme (25 % environ), et les doses dans le sérum ne doivent pas être trop faibles pour pouvoir suivre avec suffisamment de sécurité le rythme de disparition du colorant.

Il est à noter que la solution commerciale de B.S.P. étant relativement concentrée (30mg/ml), une cristallisation peut se produire si la température de conservation est trop basse ; aussi, pour éviter tout risque de choc lors de l'injection intraveineuse, il est recommandé de conserver les ampoules à 37° C ou de les plonger quelques instants dans l'eau bouillante avant leur utilisation.

Nous pratiquons ensuite une série de 5 prélèvements de sang, étalés dans le temps, soit :

2mn, 10 mn, 20 mn, 40 mn, 60 mn après la fin de l'injection.

Le prélèvement est aisé à l'artère fémorale.

Les moments de prélèvement doivent être rigoureusement observés sous peine d'erreur importante surtout aux temps 2, 10, 20 mn, car la disparition de la B.S.P. du plasma est très rapide. Le moment exact du prélèvement est calculé en faisant la moyenne du temps écoulé entre l'arrivée du sang dans la seringue et le retrait de l'aiguille de l'artère. Nous recueillons à chaque prélèvement environ 10 ml de sang qui sont répartis dans 2 tubes pour le cas où une hémolyse se produirait dans l'un des deux.

b) Dosage de la B.S.P. dans le sérum.

Après coagulation, nous séparons le sérum par centrifugation. Dans l'une des cuves du photocolorimètre nous introduisons 10 volumes de sérum et 1 volume de solution d'H Cl à 1 p. 1000. Trois retournements sont pratiqués ; ce sérum acidifié constituera le « blanc » sur lequel nous règlerons le zéro de l'appareil.

Dans l'autre cuve 10 parties de sérum sont additionnées d'une partie de solution de Na OH à 5 g p. 100 ml, et, après 3 retournements, l'intensité de la coloration violet-lilas est lue à 5800 Å au photocolorimètre Engel (filtre 59). Il est préférable de pratiquer deux lectures, la première, une minute après la fin des retournements, la seconde, deux minutes après la première, et de retenir la D.O. maximale, car nous avons remarqué que le développement de la coloration, quoique très rapide, est parfois légèrement retardé dans le cas de certains sérums.

La D.O. lue est rapportée à une courbe étalon établie dans les mêmes conditions et permet de déduire directement les concentrations de la B.S.P. en mg par litre de sérum. Plusieurs courbes étalons nous ont montré que l'erreur relative moyenne est de 2 %, l'erreur relative maximale n'a jamais atteint 6 %.

Les premiers prélèvements renfermant une quantité importante de B.S.P. sont dilués avec du sérum physiologique.

c) Tests réitérés.

Afin de pouvoir déceler une agressivité éventuelle, développée par nos barbituriques, nous avons été dans l'obligation d'effectuer sur chaque Chien un test témoin avant anesthésie qui nous renseignera sur le rythme de disparition du colorant à l'état normal, et un deuxième test après administration de l'anesthésique qui sera comparé au premier.

Notre protocole expérimental est le suivant : le test témoin est pratiqué le matin, sur un animal à jeun depuis 18 heures au moins ; le second test est effectué l'après-midi, une heure exactement après le début de l'anesthésie barbiturique (ce qui correspond à la période finale de celle-ci). L'intervalle de temps qui sépare les deux tests doit être d'au moins 5 heures. Il était logique de penser que les prélèvements du matin représentant un volume relativement notable de sang pouvaient affecter le test de l'après-midi, et que le travail effectué par la cellule hépatique lors de ce premier test était susceptible de diminuer sa réactivité lors du second ; la rétention qui se démontrerait alors aurait pu être imputée à tort au barbiturique.

Nous supposions que ces incidences étaient minimes ; néanmoins nous avons tenu à nous en assurer en effectuant sur le même Chien témoin, dans la même journée, deux épreuves successives à la B.S.P. séparées aussi par un intervalle de temps de

5 heures et où l'injection de barbiturique était remplacée par une injection de sérum physiologique Les résultats que nous avons obtenus ont confirmé qu'il n'y avait aucune perturbation notable du deuxième test si l'intervalle de temps est respecté.

TEMPS du prélèvement	PREMIER TEST B.S.P. en mg par litre de sérum	DEUXIÈME TEST B.S.P. en mg par litre de sérum	DIFFÉRENCE
2 mn	126	124	— 2
10 mn	32,6	34,1	+ 1,5
20 mn	14,8	15,5	+ 0,7
40 mn	5,95	6,70	+ 0,75
60 mn	3,50	5,50	+ 2

Les différences de concentration aux mêmes moments entre les 2 tests sont imputables pour les 3 premiers prélèvements aux limites d'erreurs de dosage ; pour les 2 derniers l'accroissement de rétention est nettement inférieur à ceux obtenus lors de nos essais après anesthésie.

d) Expression des résultats.

Les concentrations trouvées lors du premier test sont exprimées en pourcentage de la concentration après 2 mn ; celle-ci étant par définition égale à 100 %. Ce qui nous donnera la courbe de rétention avant anesthésie.

Lors du second test chaque concentration (y compris celle après 2 mn) sera exprimée en pourcentage de la concentration après 2 mn lors du test témoin. Nous obtenons ainsi la rétention après anesthésie.

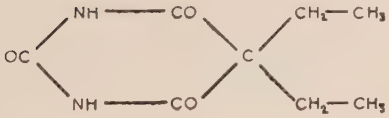
La différence au même temps entre la seconde et la première rétention nous indiquera la modification de la rétention déterminée par l'anesthésique en cause.

Chapitre IV

ACTIVITÉ DES BARBITURIQUES

I. - BARBITAL

Diéthyl 5-5 malonylurée



Activité anesthésique

I. — RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

La Barre et Wanters (54) utilisent chez le Chien une dose de 250 mg/kg par voie veineuse pour produire une narcose.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

Nos critères d'anesthésie étant différents de ceux des auteurs ci-dessus, nous avons dû rechercher la dose procurant une anesthésie telle que nous l'avons définie. Cette détermination a nécessité la mise en expérience de 19 Chiens.

— Série A (5 Chiens). — Solution à 2 g p. 100 ml de dérivé sodique à des doses variant de 30 à 70 mg/kg : aucune anesthésie.

— Série B (3 Chiens). — Solution à 5 g p. 100 ml, la dose variant de 110 à 190 mg/kg : résultat identique.

— Série C (3 Chiens). — Solution à 15 g p. 100 ml à la dose de 210 mg/kg : pas d'anesthésie, mais de profondes perturbations de l'état physiologique.

— Série D (4 Chiens). — Solution à 15 g p. 100 ml à la dose de 215 mg/kg : l'anesthésie recherchée ne se manifeste pas, mais

après 2 à 3 heures de latence, la narcose obtenue persiste pendant 24 heures ; mortelle pour l'un des animaux, rétrocède chez un autre à la suite d'un traitement à la Nicéthamide, spontanément enfin chez les deux derniers.

Les trois animaux ayant survécu seront utilisés pour une épreuve à la B.S.P.

- Chien n° 13 femelle, 14 kg 8, quantité d'anesthésique : 3 g 182.
- Chien n° 14 mâle, 17 kg 2, quantité d'anesthésique : 3 g 698.
- Chien n° 15 femelle, 15 k 6, quantité d'anesthésique : 3 g 354.

— Série E (3 Chiens). — Solution à 15 g p. 100 ml à la dose de 220 mg/kg : deux animaux font un coma de 24 heures et se rétablissent ; un Chien, après 20 minutes de latence, fait un coma et meurt après 24 heures malgré le traitement déjà mentionné.

— Série F (1 Chien). — Solution à 15 g p. 100 ml à la dose de 230 mg/kg : l'animal tombe dans le coma après 30 minutes, pendant 48 heures ; le traitement le sauve.

Nous pensons que le barbital sodique est inutilisable en tant qu'anesthésique chirurgical chez le Chien ; il faut en effet administrer une dose supérieure à 215 mg/kg et dans ces conditions, elle se révèle toujours dangereuse et parfois mortelle.

Influence du barbital sur le fonctionnement hépatique

I. — RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

Rat. — Chez cet animal, Schulte (79) ne remarque pas de modifications histologiques du foie après 2 injections intrapéritonéales hebdomadaires poursuivies pendant 205 jours.

Chien. — Le même auteur (79), avec le même traitement, dans les mêmes conditions expérimentales, obtient un résultat identique.

Sievers et Tatum (82), après une injection quotidienne pendant 3 ans $\frac{1}{2}$, observent une hyperémie hépatique et un certain degré de stéatose, mais aucune dégénérescence profonde et significative. Quant à Lerman (57), il remarque une hypoglycémie après injection de ce produit.

Homme. — Ravn (71) suit des malades traités pendant des périodes allant de 1 à 5 ans et observe une augmentation de l'excrétion de l'urobilinogène et des acides biliaires.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

Malgré l'impossibilité d'obtenir une anesthésie répondant à nos critères, nous avons voulu apprécier l'agressivité hépatique de ce barbiturique. A cet effet, les Chiens n°s 13, 14, 15 ont subi un

test à la B.S.P. après injection d'une dose de barbital sodique égale à celle utilisée lors de la recherche de la dose anesthésique.

Les résultats sont rapportés dans les tableaux 1, 2, 3.

Le tableau 4 indique la moyenne des résultats pour l'ensemble des 3 Chiens.

La figure n° 1 montre que l'accroissement de rétention est maximal après 2 minutes (+ 34 %), il diminue pour atteindre + 6,58 % après 60 minutes (moyenne des résultats de 3 chiens).

Tableau n° 1

CHIEN N° 13 FEMELLE

Poids : 14 kg 7 *Barbital sodique :* 3 g 182

B.S.P. : 147 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	63,5	100	91,5	144	+ 44
10 mn	11,1	16,2	24	35	+ 18,8
20 mn	8,5	12,4	15,5	22,6	+ 10,2
40 mn	5	7,3	11	16	+ 8,7
60 mn	1,5	2,19	5,42	7,91	+ 5,72

TABLEAU N° 2

CHIEN N° 14 MALE

Poids : 17 kg *Barbital sodique :* 3 g 698

B.S.P. : 170 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	116	100	159	137	+ 37
10 mn	38,4	33,1	53,7	46,3	+ 13,2
20 mn	15,9	13,7	31	26,7	+ 13
40 mn	8,4	7,24	25	21,5	+ 14,3
60 mn	4,95	4,27	9,9	8,53	+ 4,26

TABLEAU N° 3

CHIEN N° 15 FEMELLE

Poids : 15 kg 7 *Barbital sodique :* 3 g 354

B.S.P. : 157 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	86,5	100	106	122	+ 22
10 mn	17	19,6	33,5	38,7	+ 19,1
20 mn	10,6	12,2	25	28,9	+ 16,7
40 mn	4,65	5,37	19	22	+ 16,6
60 mn	3,80	4,39	12,3	14,2	+ 9,81

Tableau n° 4

MOYENNE DES RESULTATS
pour le Barbital Sodique

MOMENT du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE	APRÈS ANESTHÉSIE	
	Rétention %	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	100	134	+ 34
10 mn	23	40	+ 17
20 mn	12,8	26,1	+ 13,3
40 mn	6,64	19,8	+ 13,2
60 mn	3,62	10,2	+ 6,58

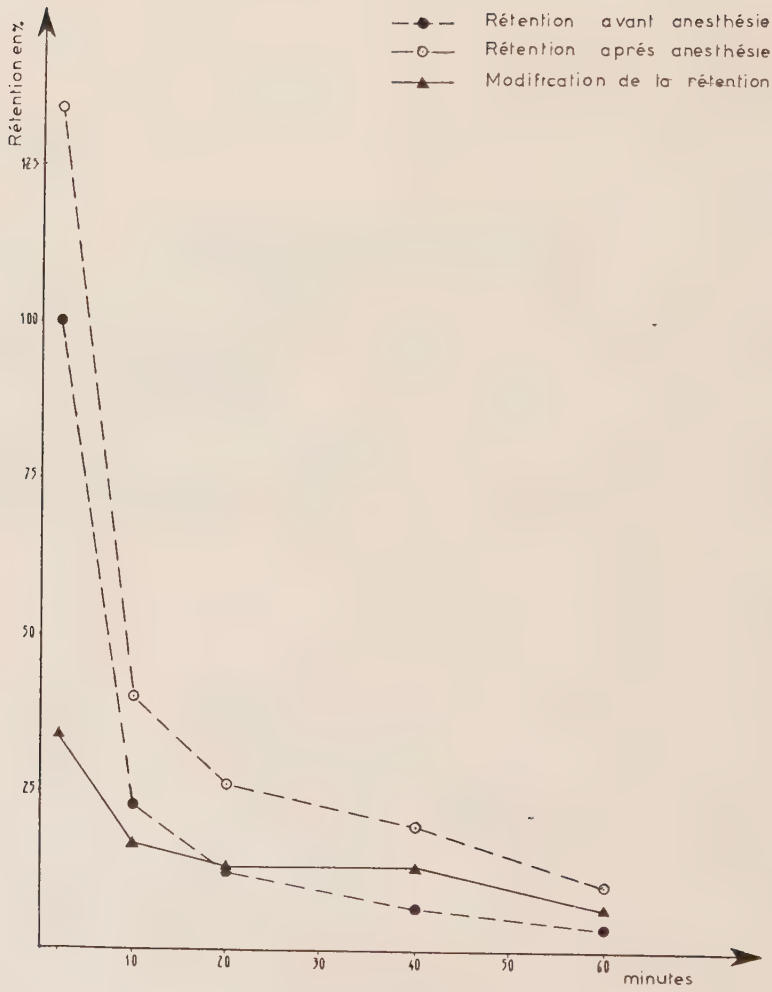


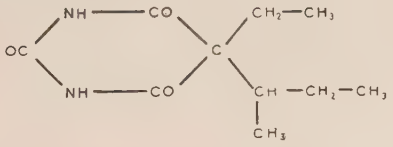
FIGURE N° 1

BARBITAL SODIQUE

Courbes de rétention de la B.S.P., avant et après anesthésie et de la variation résultante

II. - BUTABARBITAL

Ethyl — (méthyl 1' — propyl) 5 — malonylurée



Activité anesthésique

I. — RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

Souris. — Gruber et Coll. (39) montrent que par la voie intrapéritonéale, avec une solution à 1 g p. 100 ml, une dose de 148 mg/kg procure une anesthésie de 8 heures 15 minutes après un temps de latence de 4 minutes.

Rat. — Les mêmes auteurs, dans les mêmes conditions, avec une dose de 45 mg/kg, obtiennent une narcose de 3 heures 55 minutes après 8 minutes de latence.

Lapin. — Chez cet animal, ils utilisent la voie veineuse avec une solution à 1 g p. 100 ml et à une dose de 45 mg/kg. L'anesthésie est immédiate et se prolonge durant 2 heures 10 minutes.

Chien. — Expérimentant avec une solution à 5 g p. 100 ml de dérivé sodique, ils font varier les doses par voie intraveineuse et obtiennent les résultats suivants :

- 18 mg/kg : anesthésie de 1 h 58 mn (2 Chiens sur 6) ;
- 22 mg/kg : anesthésie de 2 h 17 mn (9 Chiens sur 12) ;
- 30 mg/kg : anesthésie de 5 h 48 mn ;
- 36 mg/kg : anesthésie de 7 h 28 mn.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

Nos critères d'anesthésie étant différents, nous avons dû rechercher la dose permettant d'obtenir un état tel que nous l'avons défini. Nous utilisons le dérivé sodique.

— 40 mg/kg (1 Chien) : pas de réponse.

— 45 mg/kg (1 Chien) : anesthésie de 10 minutes, après un temps de latence de 5 minutes.

— 46 mg/kg (1 Chien) : anesthésie de 70 minutes, après le même temps de latence : Chien n° 22 mâle, 17 kg ; quantité d'anesthésique : 782 mg.

— 50 mg/k (5 Chiens) :
- un animal est anesthésié 80 minutes, le temps de latence étant le même (5 minutes) ;
- un animal succombe 2 minutes après l'injection ;
- un troisième démontre une anesthésie de 60 minutes, après 5 minutes : Chien n° 25 femelle, 15,4 kg ; quantité d'anesthésique : 770 mg.
- deux animaux sont anesthésiés 20 minutes, après 5 minutes.

— 51 mg/kg (2 Chiens) :
- Chien mâle n° 28, 15,5 kg, quantité d'anesthésique : 790,5 mg ; est anesthésié 70 minutes, après 5 minutes ;
- Chien femelle n° 29, 12,3 kg ; quantité d'anesthésique : 627,3 mg ; est anesthésié 50 minutes, après 5 minutes.

— 52 mg/kg (2 Chiens) :
- Chien femelle n° 30, 9,9 kg, quantité d'anesthésique : 514,8 mg ; est anesthésié 50 minutes, après 5 minutes ;
- un animal a une anesthésie de 30 minutes, toujours après un même temps de latence.

— 55 mg/kg (5 Chiens) :
- pas d'anesthésie : 1 Chien ;
- anesthésie de 90 minutes, après 5 minutes : 1 Chien ;
- anesthésie de 30 minutes, après 5 minutes : 2 Chiens ;
- anesthésie supérieure à 1 heure 55 minutes, après 5 minutes : 1 Chien.

— 60 mg/kg (1 Chien) :
- anesthésie supérieure à 90 minutes, après 5 minutes.

— 61 mg 5/kg (1 Chien) :
- anesthésie de 50 minutes après le même temps de latence.

Influence du butabarbital sur le fonctionnement hépatique

I. — RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

Gruber et Coll. (39), après un traitement prolongé chez des Lapins et des Rats pendant plusieurs mois, n'observent pratiquement pas de modifications hépatiques, les animaux étant jeunes et ayant même pris du poids pendant l'expérimentation.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

L'influence de l'anesthésie sur le test à la B.S.P. a été recherchée sur 5 animaux : Chiens nos 22, 25, 28, 29, 30.

Les résultats en sont rapportés dans les tableaux nos 5, 6, 7, 8, 9.

Le tableau n° 10 indique la moyenne de ces résultats chez les 5 animaux.

La figure n° 2 montre un accroissement rétentionnel maximal après 2 minutes (+ 18 %), qui s'estompe très lentement pour être de + 9,16 % après 60 minutes (moyenne des résultats).

Tableau n° 5

CHIEN No 22 MALE

Poids : 17,3 kg *Butabarbital sodique :* 782 mg

B.S.P. : 173 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	133	100	124	93,2	— 6,8
10 mn	38,2	28,7	39 6	29,7	+ 1
20 mn	18,1	13,6	23,7	17,8	+ 4,2
40 mn	9,75	7,33	15,6	11,7	+ 4,37
60 mn	4,45	3,34	11,7	8,79	+ 4,45

Tableau n° 6

CHIEN N° 25 FEMELLE

Poids : 15,4 kg *Butabarbital sodique :* 770 mg
B.S.P. : 154 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	85	100	117	137	+ 37
10 mn	23	27	36	42,3	+ 15,3
20 mn	12,6	14,8	26,4	31	+ 16,2
40 mn	7,9	9,29	22,8	26,8	+ 17,5
60 mn	5,65	6,64	16,9	19,8	+ 13,1

Tableau n° 7

CHIEN N° 28 MALE

Poids : 15,6 kg *Butabarbital sodique :* 790,5 mg
B.S.P. : 156 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	112	100	132	117	+ 17
10 mn	26,8	23,9	48	42,8	+ 18,9
20 mn	10,3	9,19	27	24,1	+ 14,9
40 mn	6,8	6,07	22	19,6	+ 13,5
60 mn	4,45	3,97	18	16	+ 12

Tableau n° 8

CHIEN N° 29 FEMELLE

Poids : 12,6 kg *Butabarbital sodique :* 627,3 mg

B.S.P. : 126 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	81	100	106	130	+ 30
10 mn	23,8	29,2	40,5	50	+ 20,8
20 mn	14,4	17,7	29,5	36,4	+ 18,7
40 mn	6,62	8,16	21,4	26,4	+ 18,2
60 mn	4,5	5,55	14,5	17,9	+ 12,3

Tableau n° 9

CHIEN N° 30 FEMELLE

Poids : 9,9 kg *Butabarbital sodique :* 514,8 mg

B.S.P. : 99 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	100	100	115	115	+ 15
10 mn	19	19	37,4	37,4	+ 18,4
20 mn	19	19	20,6	20,6	+ 1,6
40 mn	11,7	11,7	14,9	14,9	+ 3,2
60 mn	6,2	6,2	9,05	9,05	+ 2,85

Tableau n° 10

MOYENNE DES RESULTATS
pour le Butabarbital Sodique

MOMENT du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE	APRÈS ANESTHÉSIE	
	Rétention %	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	100	118	+ 18
10 mn	25,5	40,4	+ 14,9
20 mn	14,8	25,9	+ 11,1
40 mn	8,51	19,8	+ 11,2
60 mn	5,14	14,3	+ 9,16

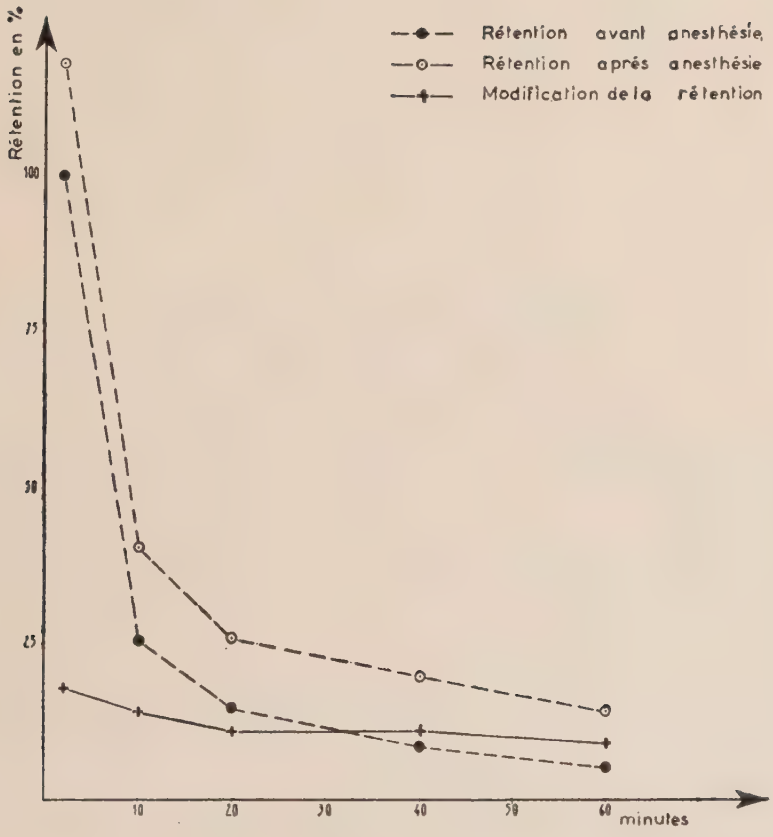


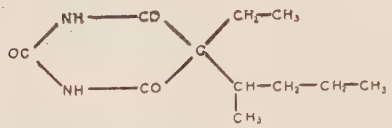
FIGURE N° 2

BUTABARBITAL SODIQUE

Courbes de rétention de la B.S.P., avant et après anesthésie et de la variation résultante

III. - PENTOBARBITAL

Ethyl 5 — (méthyl 1' butyl) 5 — malonylurée



Activité anesthésique

I. — RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

Chien. — Huguenard (46) préconise l'injection intraveineuse de Nembutal à la dose de 500 à 700 mg pour des animaux pesant de 15 à 30 kg, soit 23 à 33 mg/kg ; l'anesthésie obtenue dure plusieurs heures.

Le même auteur considère que, chez cet animal, le pentobarbital est l'un des meilleurs narcotiques actuels pour la chirurgie expérimentale ou non ; ce que nos essais tendent d'ailleurs à confirmer, tout au moins en ce qui concerne son agressivité hépatique.

Homme. — Avec des doses fortes mais ne dépassant pas 500 mg, on obtient par voie intraveineuse ou intrarachidienne une anesthésie de 2 à 6 heures après 20 à 30 minutes ; la concentration étant de 5 g p. 100 ml (31, 69, 88).

Aux doses faibles de 100 à 250 mg, Huguenard (47) préconise ce barbiturique pour réaliser une narcose de base, la mise en route d'une hibernation artificielle, etc...

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

Les différents auteurs n'indiquant pas leurs critères d'anesthésie, nous avons effectué une expérimentation sur 9 Chiens dans le but de rechercher la dose procurant un état de narcose tel que nous l'avons défini. Nous utiliserons le dérivé sodique à la concentration de 2 g p. 100 ml.

— 22 mg/kg (4 Chiens) : aucune anesthésie, ou si elle existe elle est de durée inférieure à 40 minutes.

— 27 mg/kg (1 Chien) : anesthésie de 70 minutes, après 5 minutes de latence : Chien n° 43 femelle, 16 kg, quantité d'anesthésique : 432 mg.

— 30 mg/kg (4 Chiens) :

- un animal est anesthésié 60 minutes, après 5 minutes : Chien n° 44 femelle, 15 kg 5, quantité d'anesthésique : 465 mg ;
- un animal est anesthésié 60 minutes, après 5 minutes : Chien n° 45 mâle, 13 kg, quantité d'anesthésique : 390 mg;
- un Chien est anesthésié 50 minutes, après 5 minutes : Chien n° 46 mâle, 15 kg 3 ; quantité d'anesthésique : 459 mg ;
- un Chien est anesthésié 50 minutes, après 5 minutes : Chien n° 47 femelle, 12 kg 5 ; quantité d'anesthésique : 375 mg.

Influence du pentobarbital sur le fonctionnement hépatique

I. — RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

Souris. — Richards et Appel (73) constatent l'apparition de dépôts graisseux après anesthésie.

Reynolds et Coll. (72) pour leur part remarquent des foyers de nécrose et une dégénérescence parenchymateuse du foie.

Rat. — Scarborough (78), après intoxication chronique, observe une augmentation de poids du foie, peut-être due au métabolisme du barbiturique, mais aucune modification histologique.

De même, Schulte (79), après injection intrapéritonéale deux fois par semaine pendant plusieurs mois, n'a pas vu de modification histologique.

Récemment, Agid et Mialke (1) démontrent une augmentation du glycogène hépatique du Rat à jeun : effet persistant après pancréatectomie, mais complètement aboli par surrénalectomie.

Par contre, Vanlerenberghe et Coll. (90) ne constatent pas de modifications dans la quantité et la qualité de la bile émise par le foie perfusé.

Lapin. — Kinsey (49), après injection intrapéritonéale plusieurs fois par semaine pendant de nombreux mois, observe une infiltration graisseuse, probablement réversible, dit-il, après arrêt du traitement.

Pour sa part, Chetverikova (23) montre qu'au cours du sommeil, sur des coupes de foie, la respiration et l'activité de la déshydrase sont diminuées, l'activité du système de la succinodéhydrase demeure inchangée et, avec des doses toxiques, l'intensité respiratoire n'est pas diminuée.

Chien. — Schulte (79) ne remarqua pas de modification histologique après administration intrapéritonéale, bi-hebdomadaire, pendant plusieurs mois.

Hafkesbring et Coll. (40 bis) ne notent, après administration répétée, aucune modification de l'excrétion de l'acide urique et de la bilirubine.

De même, Richards et Appel (73) démontrent qu'après administration d'une dose quotidienne de 30 mg/kg per os pendant plusieurs jours, il n'y a pas de rétention du colorant lors du test à la B.S.P.

Homme. — Cameron et De Saram (15) ont observé, après administration prolongée de pentobarbital, un cas d'hépatite, qu'ils considèrent comme rarissime.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons recherché cette influence de l'anesthésie sur le test à la B.S.P. sur 5 Chiens (nos 43, 44, 45, 46, 47).

Les résultats en sont rapportés dans les tableaux nos 11, 12, 13, 14, 15.

Le tableau n° 16 indique la moyenne de ces résultats chez les 5 animaux.

La figure n° 3 montre un accroissement rétentionnel de + 5 % après 2 minutes ; il atteint son maximum après 10 minutes (+ 9,2 %), il diminue ensuite et, après 60 minutes, il n'est plus que de + 3,99 % (moyenne des résultats).

Tableau n° 11

CHIEN N° 43 FEMELLE

Poids : 15 kg 6 *Pentobarbital sodique :* 432 mg

B.S.P. : 166 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	138	100	152	110	+ 10
10 mn	45,5	33	61,4	44,5	+ 11,5
20 mn	17,7	12,8	28,9	21,4	+ 8,6
40 mn	9,8	7,1	19,6	14,2	+ 7,1
60 mn	7	5,07	15,4	11,2	+ 6,15

Tableau n° 12

CHIEN N° 44 FEMELLE

Poids : 15 kg 3 *Pentobarbital sodique :* 465 mg

B.S.P. : 153 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	100	100	113	113	+ 13
10 mn	21,3	21,3	32,3	32,3	+ 11
20 mn	14,2	14,2	21,2	21,2	+ 7
40 mn	10,4	10,4	17,5	17,5	+ 7,1
60 mn	6,85	6,85	13	13	+ 6,15

Tableau n° 13

CHIEN N° 45 MALE

Poids : 12 kg 2 *Pentobarbital sodique :* 390 mg

B.S.P. : 122 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	132	100	123	93,2	— 6,80
10 mn	34,1	25,8	40,1	30,4	+ 4,60
20 mn	17,1	12,9	25,4	19,2	+ 6,30
40 mn	12,9	9,77	16,4	12,4	+ 2,63
60 mn	4,60	3,48	11,7	8,86	+ 5,38

Tableau n° 14

CHIEN N° 46 MALE

Poids : 15 kg 2 *Pentobarbital sodique :* 459 mg

B.S.P. : 152 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	120	100	124	103	+ 3
10 mn	25,9	21,6	36,5	30,4	+ 8,8
20 mn	13,6	11,3	17	14,2	+ 2,9
40 mn	10,6	8,83	12,5	10,4	+ 1,57
60 mn	8,4	7	8,75	7,29	+ 0,29

Tableau n° 15

CHIEN N° 47 FEMELLE

Poids : 12 kg 7 *Pentobarbital sodique :* 375 mg

B.S.P. : 127 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	110	100	115	105	+ 5
10 mn	35	31,8	45,9	41,7	+ 9,9
20 mn	16,5	15	24,2	22	+ 7
40 mn	10,3	9,36	13,7	12,5	+ 3,14
60 mn	6,81	6,19	9,04	8,22	+ 2,03

Tableau n° 16

MOYENNE DES RESULTATS
pour le Pentobarbital Sodique

MOMENT du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE	APRÈS ANESTHÉSIE	
	Rétention %	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	100	105	+ 5
10 mn	26,7	35,9	+ 9,2
20 mn	13,2	19,6	+ 6,4
40 mn	9,09	13,4	+ 4,31
60 mn	5,72	9,71	+ 3,99

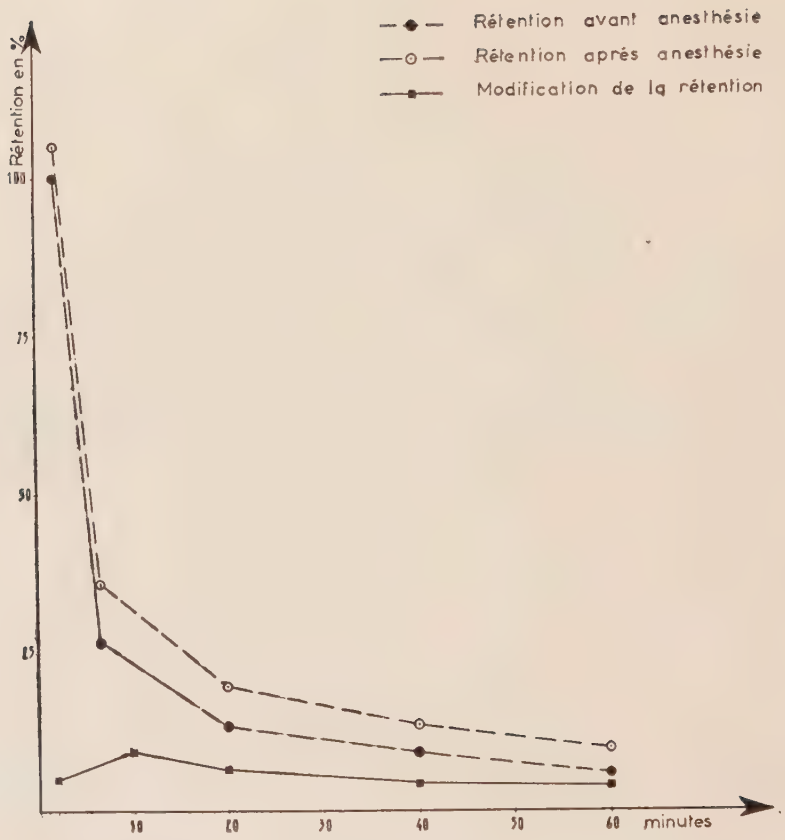


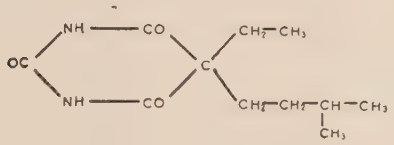
FIGURE N° 3

PENTOBARBITAL SODIQUE

Courbes de rétention de la B.S.P., avant et après anesthésie et de la variation résultante

IV. - AMOBARBITAL

Ethyl 5 — (méthyl 3' — butyl) 5 — malonylurée
Isoamyl 5 — éthyl 5 — malonylurée



Activité anesthésique

I. — RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

Chat. — Mulinos (64) considère ce barbiturique comme un excellent anesthésique par voie sous-cutanée à la dose de 70 à 120 mg/kg.

Chien. — Page et Coryllos (66) administrent par voie veineuse une dose variant de 45 à 60 mg/kg pour produire une anesthésie.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons effectué nos essais sur 14 Chiens avec une solution à 2 g p. 100 ml de dérivé sodique.

— 30 mg/kg (1 Chien) : aucun résultat.

— 34 mg/kg (1 Chien) : anesthésie de 60 minutes, après 5 minutes de latence : Chien n° 49 mâle, 18 kg 5 ; quantité d'anesthésique : 629 mg.

— 37 mg/kg (1 Chien) : anesthésie de 20 minutes, après 5 minutes.

— 39 mg/kg (1 Chien) : pas d'anesthésie.

— 40 mg/kg (1 Chien) : anesthésie de 10 minutes, après 5 minutes.

— 41 mg/kg (2 Chiens) :

- un animal est anesthésié 50 minutes, après 5 minutes : Chien n° 53 femelle, 12 kg ; quantité d'anesthésique : 492 mg ;
- un animal est anesthésié 20 minutes, après 5 minutes.

— 42 mg/kg (2 Chiens) :
  • un animal est anesthésié 20 minutes, après 5 minutes ;
  • un animal est anesthésié 50 minutes, après 5 minutes : Chien n° 56 femelle, 13 kg ; quantité d'anesthésique : 546 mg.

— 43 mg/kg (1 Chien) : a une anesthésie de 50 minutes, après 5 minutes.

— 45 mg/kg (2 Chiens) :
  • un Chien a une anesthésie de 30 minutes, après 5 minutes;
  • un Chien a une anesthésie de 10 minutes, après 5 minutes.

— 50 mg/kg (1 Chien) : anesthésie de 50 minutes, après 5 minutes : Chien n° 60 mâle, 15 kg ; quantité d'anesthésique : 750 mg.

— 53 mg/kg (1 Chien) : anesthésie de 50 minutes, après 5 minutes : Chien n° 61 femelle, 10 kg 2 ; quantité d'anesthésique : 541 mg.

Influence de l'amobarbital sur le fonctionnement hépatique

I. — RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

Souris. — Richards et Appel (73) ont remarqué après administration d'amobarbital, des dépôts de graisse dans le foie.

Rat. — Ravdin et Coll (70) n'observent pas de modifications anatomiques hépatiques après traitement répété.

De même, Schulte (79), après administration intrapéritonéale bi-hebdomadaire en traitement prolongé.

Lapin. — Chetverikova (23) remarque que sur des coupes de foie, au cours du sommeil, la respiration et l'activité de la déshydrase sont diminuées ; l'activité du système de la succinodéhydrase demeure inchangée, et avec des doses toxiques, l'intensité respiratoire n'est pas diminuée.

Chat. — Evans et Coll (33) remarquent une diminution du glycogène hépatique après administration d'amobarbital.

Mulinos (64), avec une dose anesthésique par voie sous-cutanée, n'observe ni modification de la glycémie, ni empêchement de l'apparition de l'hyperglycémie provoquée par excitation d'un nerf sensitif et de l'hypoglycémie insulinique.

Chien. — Swanson et Coll. (85), après administration de ce barbiturique trois fois par semaine pendant plusieurs mois, ne notent pas d'altérations anatomiques.

Holck et Kanan (45) également n'ont pas remarqué d'agressivité hépatique après des injections répétées.

Schulte (79), après administration intrapéritonéale bi-hebdomadaire pendant plusieurs mois, ne signale aucune modification anatomique.

Reynolds et Coll. (72), par contre, démontrent une légère dégénérescence parenchymateuse. De même, Bourne et Coll, (12) remarquent qu'après administration de ce barbiturique, il se produit une excrétion ralentie de la B.S.P., mais qui est transitoire.

Hines et Coll. (43), après anesthésie à l'amytal, ont démontré qu'il y avait neutralisation du pouvoir de mobilisation du glucose, quand le barbiturique est administré en continu par voie veineuse, car il y a augmentation de l'hyperglycémie et de la glycosurie.

Homme. — Bourne et Coll. (12) n'ont pas noté avec de fortes doses de modification du test à la B.S.P.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons recherché l'influence de l'anesthésie sur le test à la B.S.P. sur 5 Chiens (nos 49, 53, 56, 60, 61).

Les résultats en sont rapportés dans les tableaux nos 17, 18, 19, 20, 21.

Le tableau n° 22 indique la moyenne de ces résultats chez les 5 animaux.

La figure n° 4 montre une rétention très légèrement augmentée après 2 minutes (+ 3 %), l'accroissement rétentionnel atteint son maximum après 10 minutes (+ 12,6 %), il s'atténue lentement et, après 60 minutes, il est de + 6,27 % (moyenne des résultats).

Tableau n° 17

CHIEN No 49 MALE

Poids : 19 kg — *Amobarbital sodique :* 629 mg

B.S.P. : 190 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	90,6	100	91,5	101	+ 1
10 mn	22,3	24,6	23,8	26,3	+ 1,7
20 mn	11,3	12,5	14,7	16,2	+ 3,7
40 mn	6,8	7,5	10,5	11,6	+ 4,1
60 mn	2,5	2,76	7,16	7,9	+ 5,14

Tableau n° 18

CHIEN N° 53 FEMELLE

Poids : 11 kg 7 *Amobarbital sodique :* 492 mg

B.S.P. : 117 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	88,5	100	92,7	105	+ 5
10 mn	19,8	22,4	22,5	25,4	+ 3
20 mn	9,85	11,1	12,9	14,6	+ 3,5
40 mn	9,5	10,7	9,7	11	+ 0,3
60 mn	5,5	6,21	6,6	7,46	+ 1,25

Tableau n° 19

CHIEN N° 56 FEMELLE

Poids : 13 kg 1 *Amobarbital sodique :* 546 mg

B.S.P. : 131 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	84	100	84	100	0
10 mn	22,6	26,9	53,7	63,9	+ 37
20 mn	13,5	16,1	23,1	27,5	+ 11,4
40 mn	8,4	10	22,6	26,9	+ 16,9
60 mn	6,1	7,25	15,4	18,3	+ 11

Tableau n° 20

CHIEN N° 60 MALE

Poids : 14 kg 8 *Amobarbital sodique :* 750 mg

B.S.P. : 148 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	119	100	122	103	+ 3
10 mn	28,9	24,3	47,5	43,6	+ 19,3
20 mn	16,3	13,7	37,9	31,8	+ 18,1
40 mn	11	9,25	28	23,5	+ 14,2
60 mn	7,3	6,13	18,8	15,8	+ 9,67

Tableau n° 21

CHIEN N° 61 FEMELLE

Poids : 10 kg 2 *Amobarbital sodique :* 541 mg

B.S.P. : 102 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	105	100	106	101	+ 1
10 mn	27	25,7	29,8	28	+ 2,3
20 mn	14,5	13,8	23	21,9	+ 8,1
40 mn	8,4	8	14,1	13,4	+ 5,4
60 mn	4	3,81	8,28	7,88	+ 4,7

Tableau n° 22

MOYENNE DES RESULTATS
pour l'Amobarbital Sodique

MOMENT du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE	APRÈS ANESTHÉSIE	
	Rétention %	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	100	102	+ 2
10 mn	24,8	37,4	+ 12,6
20 mn	13,4	22,4	+ 9
40 mn	9,09	17,3	+ 8,21
60 mn	5,23	11,5	+ 6,27

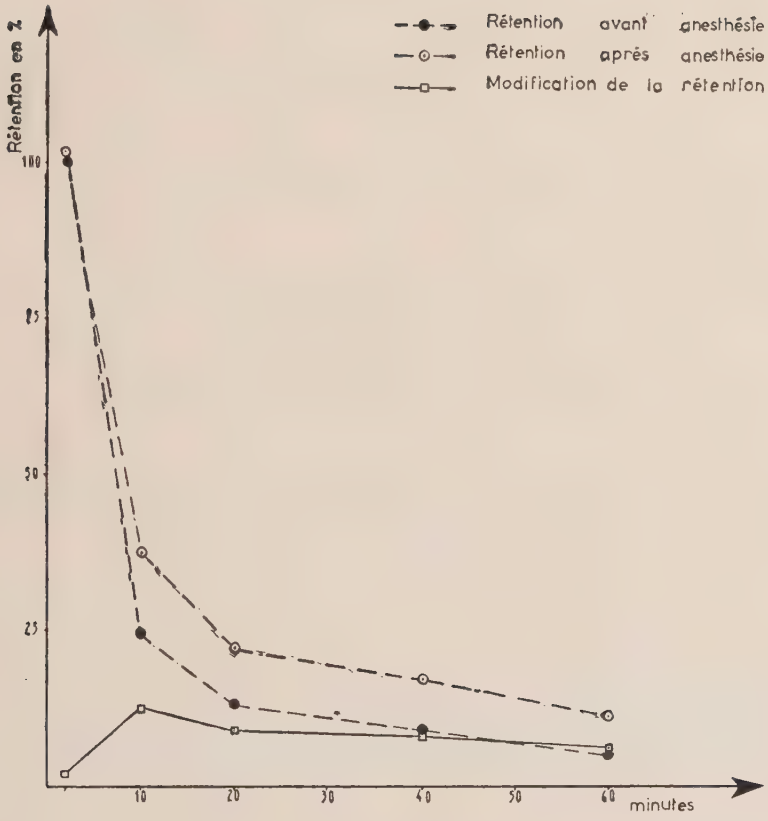


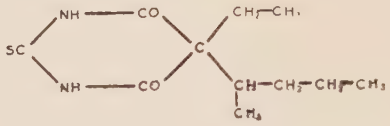
FIGURE N° 4

AMOBARBITAL SODIQUE

Courbes de rétention de la B.S.P., avant et après anesthésie et de la variation résultante

V. - PENTHIOBARBITAL

Ethyl 5 — (méthyl 1' — butyl) 5 — Thiomalonylurée



Activité anesthésique

I. — RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

Cobaye. — Carmichael (17) (solution aqueuse à 5 g p. 100 ml) avec une dose intrapéritonéale de 40 mg/kg, obtient un sommeil débutant après 4 minutes et d'une durée de 116 minutes. Cette dose s'avère d'ailleurs parfois mortelle.

Rat. — Le même auteur (17), dans les mêmes conditions, avec la même solution, à une dose de 90 mg/kg, obtient un sommeil débutant après 2 minutes environ et s'établissant pendant 8 heures, tout au moins pour de jeunes animaux.

Si la dose est portée à 140 mg/kg le sommeil obtenu, après le même temps de latence, dure 27 heures chez de tels sujets ; mais une telle dose de penthiobarbital est mortelle dans de nombreux cas.

Homme. — On utilise habituellement une solution aqueuse à 5 g p. 100 ml, par voie intraveineuse ou intrasternale, préparée extemporanément, sans dépasser 1 g 50 si possible chez l'adulte normal, la dose variant selon les sujets dans de notables proportions pour obtenir une même durée d'anesthésie (31, 51).

2. — RECHERCHES PERSONNELLES

N'ayant pas trouvé dans la bibliographie la dose à administrer chez le Chien, nous avons expérimenté sur 7 animaux avec une solution à 2 g p. 100 ml de dérivé sodique dans le sérum physiologique, préparée juste avant l'emploi, bien que le solvant habituel soit l'eau distillée, ceci afin d'utiliser le même solvant pour tous les barbituriques que nous expérimentions.

— 40 mg/kg (7 Chiens) :

- un Chien est anesthésié pendant 53 minutes, après 2 minutes de latence : Chien n° 62, femelle, 11 kg ; quantité d'anesthésique : 440 mg ;
- un Chien est anesthésié 53 minutes, après 2 minutes : Chien n° 63, mâle, 10 kg ; quantité d'anesthésique : 400 mg ;
- un Chien est anesthésié 53 minutes, après 2 minutes : Chien n° 64, mâle, 7 kg 3 ; quantité d'anesthésique : 292 mg ;
- un Chien est anesthésié 63 minutes, après 2 minutes : Chien n° 65, mâle, 11 kg 4 ; quantité d'anesthésique : 456 mg ;
- un Chien est anesthésié 63 minutes, après 2 minutes : Chien n° 66, femelle, 13 kg 8 ; quantité d'anesthésique : 552 mg ;
- deux Chiens sont anesthésiés 63 minutes, après 2 minutes de latence.

Influence du penthiobarbital sur le fonctionnement hépatique

I. — RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

Souris. — Richards et Appel (73) ne notent après anesthésie qu'un dépôt temporaire de graisse dans le parenchyme hépatique et une hyperglycémie légère et passagère.

Au contraire, Reynolds et Coll. (72) avaient remarqué un foyer de nécrose et une dégénérescence hépatique.

Rat. — Schulte (79), après avoir pratiqué des injections intrapéritonéales, bi-hebdomadaires, pendant plusieurs mois, ne signale aucune modification histologique du foie.

Vanlerenberghe et Coll. (90), après anesthésie, ne remarquent pas de modification de la quantité et de la qualité de la bile émise par le foie perfusé.

Lapin. — Richards et Appel (73), après une injection intraveineuse à 30 mg/kg, ne signalent ni nécrose ni dépôt lipidique ; après une injection intraveineuse quotidienne à 25 mg/kg pendant un certain temps, ils notent quelques foyers de nécrose et parfois une dégénérescence graisseuse, mais aucune augmentation de l'index ictérique ni de la bilirubine.

Quant à Blackberg et Hrubetz (10), ils signalent une légère hyperglycémie pendant l'anesthésie.

Chien. — Pezzuoli et Montorsi (68) démontrent que ce dérivé n'affecte pratiquement pas l'activité fonctionnelle des voies biliaires.

Par contre, Mallet-Guy et Coll. (60) lui trouvent une action hypotonisante sur les voies biliaires.

Richards et Appel (73), après une injection intraveineuse à 30 mg/kg, ne signalent ni nécrose ni dépôt lipidique ; après deux intraveineuses quotidiennes pendant plusieurs jours, ils obtiennent les mêmes résultats. Si la dose de 25 mg/kg par jour est d'abord intrapéritonéale puis intraveineuse, il se produit parfois un léger dépôt graisseux, mais l'index ictérique reste normal ; il n'y a pas de nécrose hépatique, mais seulement une augmentation de l'urobilinogène urinaire.

Carraway (19) ne remarque pas de changement dans la bile après l'injection de penthiobarbital.

Singe. — Richards et Appel (73) montrent que l'anesthésie au penthiobarbital chez *Macacus rhesus* provoque un léger dépôt graisseux ayant tendance à disparaître.

Homme. — Carraway (18) prouve que même chez un sujet atteint de jaunisse ou d'hépatite, l'anesthésie au pentothal, sous certaines conditions, n'affecte pas le fonctionnement hépatique apprécié par le test de Quick à l'acide hippurique.

Vaizey (89) signale un ictère toxique chez un malade après une seule administration de ce barbiturique.

Thomas (86) n'a pas vu de trouble du fonctionnement hépatique chez un malade anesthésié pour la dix-septième fois en 18 mois.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons recherché l'influence de l'anesthésie sur le test à la B.S.P. sur 5 Chiens (nos 62, 63, 64, 65, 66).

Les résultats en sont rapportés dans les tableaux nos 23, 24, 25, 26, 27.

Le tableau n° 28 indique la moyenne de ces résultats chez les 5 animaux.

La figure n° 5 montre un accroissement rétentionnel maximal dès la deuxième minute (+ 16 %), qui diminue lentement ; après 60 minutes il est de + 6,43 % (moyenne des résultats).

Tableau n° 23

CHIEN N° 62 FEMELLE

Poids : 10 kg 2 *Penthiobarbital sodique :* 440 mg
B.S.P. : 102 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	75	100	80	106	+ 6
10 mn	12,1	16	18,1	24	+ 8
20 mn	3,1	4	8,5	11,3	+ 7,3
40 mn	3,00	4	7,5	10	+ 6
60 mn	1,5	2	7	9,33	+ 7,33

Tableau n° 24

CHIEN N° 63 MALE

Poids : 9 kg 6 *Penthiobarbital sodique: :* 400 mg
B.S.P. : 96 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	60	100	80	113	+ 13
10 mn	15	25	25	41,6	+ 16,6
20 mn	12	20	22	36,6	+ 16,6
40 mn	10,9	18,1	17	28,3	+ 10,2
60 mn	8,5	14,3	15	25	+ 10,7

Tableau n° 25

CHIEN N° 64 MALE

Poids : 7 kg *Penthiobarbital sodique :* 292 mg
B.S.P. : 70 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	70	100	85	121	+ 21
10 mn	21	30	25,1	35,7	+ 5,7
20 mn	7,5	10,7	10	14,2	+ 3,5
40 mn	5,89	8,41	8,5	12,1	+ 3,69
60 mn	4,11	5,71	8,5	12,1	+ 6,39

Tableau n° 26

CHIEN N° 65 FEMELLE

Poids : 11 kg 4 *Penthiobarbital sodique :* 456 mg
B.S.P. : 114 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	74	100	89,5	120	+ 20
10 mn	16,1	21,6	25	33,7	+ 12,1
20 mn	6,5	8,78	17,5	23,6	+ 14,8
40 mn	5,29	7,14	11	14,8	+ 7,66
60 mn	5,02	6,75	7,11	9,45	+ 2,7

Tableau n° 27

CHIEN N° 66 FEMELLE

Poids : 14 kg *Penthiobarbital sodique :* 552 mg

B.S.P. : 140 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	92	100	111	120	+ 20
10 mn	23	25	26	28,4	+ 3,4
20 mn	13,1	14,2	20	21,7	+ 7,5
40 mn	7,05	7,66	19	20,6	+ 12,9
60 mn	6,1	6,63	11	11,9	+ 5,27

Tableau n° 28

MOYENNE DES RESULTATS pour le Penthiobarbital Sodique

MOMENT du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE	APRÈS ANESTHÉSIE	
	Rétention %	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	100	116	+ 16
10 mn	22,5	33,6	+ 11,1
20 mn	11,5	21,4	+ 9,9
40 mn	9,06	17,1	+ 8,04
60 mn	7,07	13,5	+ 6,43

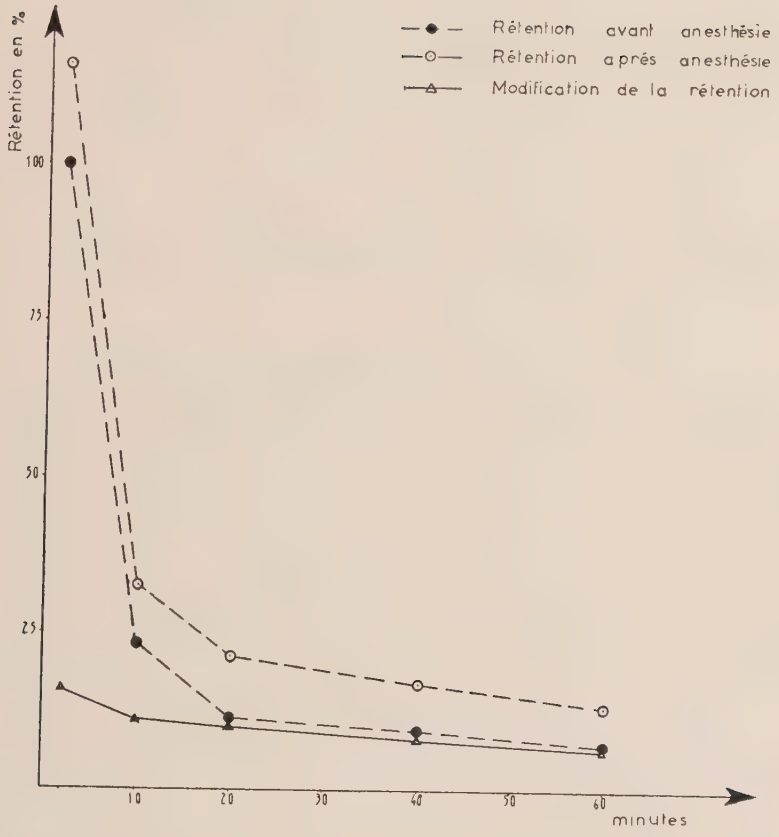


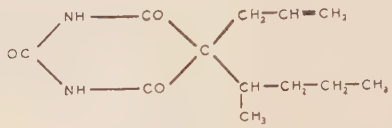
FIGURE N° 5

PENTHIOBARBITAL SODIQUE

Courbes de rétention de la B.S.P., avant et après anesthésie et de la variation résultante

VI. - SECOBARBITAL

Allyl 5 — (méthyl I' — butyl) 5 — malonylurée



Activité anesthésique

I. — RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

Souris. — Chen et Coll. (22) obtiennent par voie intrapéritonéale une anesthésie avec une dose de 40 mg/kg.

Rat. — Chez cet animal les résultats sont identiques dans les mêmes conditions expérimentales.

Hamster. — Il ne montre aucune différence avec les deux espèces précédentes.

Chien. — Shonle (80), avec une dose de 25 mg/kg, obtient une anesthésie immédiate.
Swanson (84) confirme entièrement ces résultats.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

Quant à notre expérimentation, elle fut conduite sur 11 Chiens avec une solution à 2 g p. 100 ml de dérivé sodique dans le soluté isotonique de Cl Na, solution utilisée dans les 30 minutes suivant sa préparation.

— 20 mg/kg (4 Chiens) :
- un animal est anesthésié pendant 30 minutes, après 2 minutes de latence ;
- trois animaux sont anesthésiés 40 minutes, après 5 minutes.

— 22 mg/kg (5 Chiens) :
- trois animaux sont anesthésiés 63 minutes, après 2 minutes de latence :
  Chien n° 73, mâle, 11 kg 5 ; quantité d'anesthésique : 253 mg ;

Chien n° 74, mâle, 12 kg ; quantité d'anesthésique : 264 mg ;
Chien n° 75, femelle, 13 kg 8 ; quantité d'anesthésique : 304 mg.

• Deux animaux sont anesthésiés 53 minutes, après 2 minutes de latence :
Chien n° 76, femelle, 13 kg 4 ; quantité d'anesthésique : 295 mg ;
Chien n° 77, femelle, 17 kg ; quantité d'anesthésique : 374 mg.

— 25 mg/kg (1 Chien) : anesthésie supérieure à 1 heures 25 minutes, après 2 minutes.

— 50 mg/kg (1 Chien) : l'animal succombe 9 minutes après l'injection.

Influence du sécobarbital sur le fonctionnement hépatique

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous n'avons trouvé aucune référence bibliographique relatant cette influence sur l'animal.

Nous avons donc effectué une expérimentation sur 5 Chiens, utilisant toujours le test à la B.S.P. comme méthode d'exploration du parenchyme hépatique.

Nous n'avons pas repris pour cette étude les Chiens utilisés lors de la détermination de la dose anesthésique ; néanmoins a été administrée la dose de 22 mg/kg de sécobarbital sodique procurant constamment, quel que soit le poids de l'animal, une anesthésie répondant à nos critères.

Chiens n^{os} 22 A, 23 A, 24 A, 25 A, 26 A :

Les résultats obtenus sont consignés dans les tableaux n^{os} 29, 30, 31, 32, 33.

Le tableau n° 34 indique la moyenne de ces résultats chez les 5 animaux.

La figure n° 6 montre un accroissement rétentionnel faible à la deuxième minute (+ 2,5 %), maximal à la dixième minute (+ 11,5 %), et qui s'atténue lentement pour atteindre + 5,83 % à la soixantième minute (moyenne des résultats).

Tableau n° 29

CHIEN N° 22 a MALE

Poids : 7 kg *Sécobarbital sodique :* 154 mg
B.S.P. : 70 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	79,5	100	88,5	111	+ 11
10 mn	15	18,9	16,5	20,7	+ 1,8
20 mn	5,5	6,92	12,5	15,7	+ 8,78
40 mn	3,5	4,4	10,4	13,1	+ 8,7
60 mn	2,5	3,14	6,95	8,74	+ 5,6

Tableau n° 30

CHIEN N° 23 a MALE

Poids : 16 kg 2 *Sécobarbital sodique :* 356 mg
B.S.P. : 162 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	120	100	116	96,7	— 3,3
10 mn	20,5	17,1	36	30	+ 12,9
20 mn	8	6,67	23	19,2	+ 12,5
40 mn	7	5,83	14,5	12,1	+ 6,27
60 mn	4	3,33	9,50	7,92	+ 4,59

Tableau n° 31

CHIEN N° 24 a FEMELLE

Poids : 10 kg 1 *Sécobarbital sodique :* 222 mg

B.S.P. : 101 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	91	100	100	110	+ 10
10 mn	17,1	19,1	34	37,4	+ 18,3
20 mn	11	12,1	18,5	20,3	+ 8,2
40 mn	7,5	8,24	13	14,1	+ 5,86
60 mn	5,5	6,04	10	11	+ 4,96

Tableau n° 32

CHIEN N° 25 a FEMELLE

Poids : 12 kg 9 *Sécobarbital sodique :* 284 mg

B.S.P. : 129 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	65	100	76,5	118	+ 18
10 mn	17,5	26,9	23,5	36,1	+ 9,2
20 mn	8	12,3	19,5	30	+ 17,7
40 mn	3,5	5,38	12	18,5	+ 13,1
60 mn	2,5	3,85	7	10,8	+ 6,95

Tableau n° 33

CHIEN N° 26 a FEMELLE

Poids : 14 kg 8 *Sécobarbital sodique :* 326 mg

B.S.P. : 148 mg

Moment du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE		APRÈS ANESTHÉSIE		
	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	C. de la B.S.P. en mg/l de sérum	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	92	100	71	77,2	— 22,8
10 mn	13,8	15	28,1	30,5	+ 15,5
20 mn	10,9	11,8	17,4	18,9	+ 7,1
40 mn	6,4	6,90	14,5	15,8	+ 8,84
60 mn	4	4,35	10,5	11,4	+ 7,05

Tableau n° 34

MOYENNE DES RESULTATS
pour le Sécobarbital Sodique

MOMENT du prélèvement	AVANT ANESTHÉSIE	APRÈS ANESTHÉSIE	
	Rétention %	Rétention %	Variation de la rétention
2 mn	100	102	+ 2
10 mn	19,4	30,9	+ 11,5
20 mn	9,96	20,8	+ 10,8
40 mn	6,16	14,7	+ 8,54
60 mn	4,14	9,97	+ 5,83

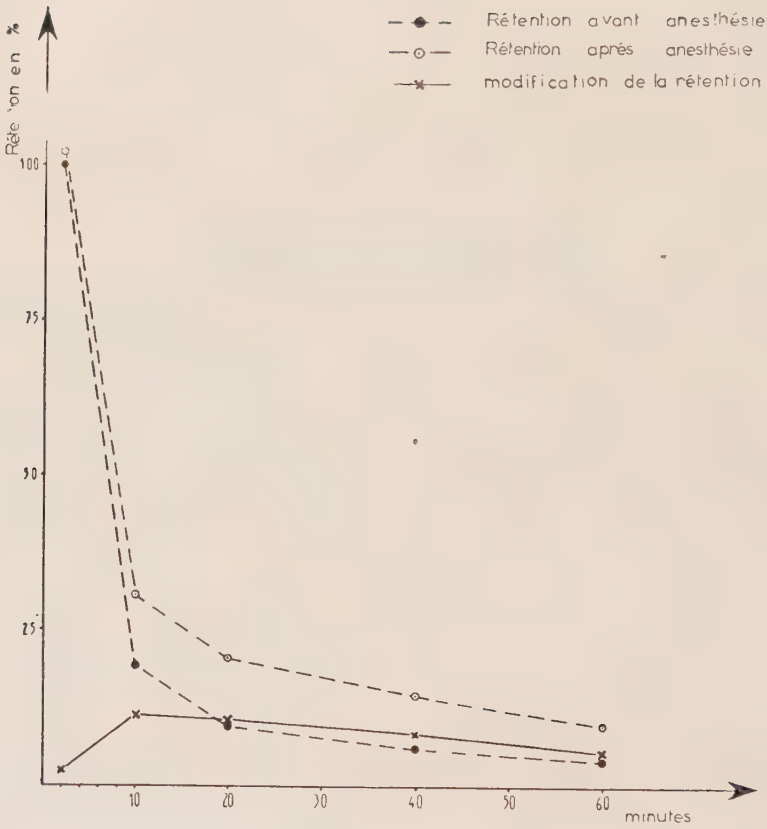


FIGURE N° 6

SECOBARBITAL SODIQUE

Courbes de rétention de la B.S.P., avant et après anesthésie et de la variation résultante

Chapitre V

INTERPRÉTATION ET DISCUSSION DES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Nous avons rassemblé l'ensemble de nos résultats dans le tableau n° 35 et la figure n° 7.

Le tableau n° 35 montre l'importance des variations moyennes de la rétention déterminées en fonction du temps après anesthésie par chacun des barbituriques.

La figure n° 7 présente les courbes de ces variations de rétention.

Tableau n° 35

Variations des % de rétention provoquées par les divers barbituriques

Moment du prélèvement	VARIATION DE LA RÉTENTION APRÈS ANESTHÉSIE					
	Barbital sodique	Buta-barbital sodique	Pento-barbital sodique	Amo-barbital sodique	Penthio-barbital sodique	Séco-barbital sodique
2 mn	+ 34	+ 18	+ 5	+ 3	+ 16	+ 2
10 mn	+ 17	+ 14,9	+ 9,2	+ 12,6	+ 11,1	+ 11,5
20 mn	+ 13,3	+ 11,1	+ 6,4	+ 9	+ 9,9	+ 10,8
40 mn	+ 13,2	+ 11,2	+ 4,31	+ 8,21	+ 8,04	+ 8,54
60 mn	+ 6,58	+ 9,16	+ 3,99	+ 6,27	+ 6,43	+ 5,83

L'étude graphique de la variation de la rétention de B.S.P. sous l'influence de ces six barbituriques fait apparaître, durant l'heure de cette épreuve, deux périodes qui peuvent approximativement correspondre aux deux phases de fixation hépatique et d'excrétion biliaire.

La comparaison de ces courbes nous conduit à admettre que ces produits qui tous, retardent la disparition du sang de la B.S.P., démontrent des modalités d'action assez différentes.

Le barbital, le butabarbital et le penthiobarbital pourraient être réunis en un premier groupe ; ces produits provoquent un accroissement de rétention maximal dès la deuxième minute qui suit l'injection du colorant :

34 % pour le barbital,
18 % pour le butabarbital,
16 % pour le penthiobarbital.

La réactivité hépatique de fixation du colorant paraît donc assez sévèrement atteinte.

Le palier rétentionnel qui lui fait suite, dans la seconde phase de l'épreuve, traduit une diminution des possibilités d'élimination par l'émonctoire biliaire, ce qui freine aussi la disparition du sang du colorant.

Pour les trois autres : l'amobarbital, le sécobarbital et le pentobarbital, la rétention est maximale seulement 10 minutes après l'injection de la B.S.P. L'accroissement de la rétention est alors de :

12,6 % pour l'amobarbital,
11,5 % pour le sécobarbital,
9,2 % pour le pentobarbital.

Les difficultés d'excrétion demeurent donc, quoique moindres, puisque la rétention est en général plus faible qu'avec les trois autres produits ; mais les fonctions de fixation et de stockage qui se démontrent dans la première phase du test sont moins altérées.

Nous pensons donc pouvoir estimer que les barbituriques du premier groupe sont plus agressifs que ceux du second ; dans chaque groupe, le plus toxique étant naturellement celui qui provoque la plus forte rétention durant la période, de façon générale, la moins favorable.

Ces six produits pourraient ainsi être classés par ordre d'agressivité décroissante :

Barbital,
Butabarbital,
Penthiobarbital,
Amobarbital,
Sécobarbital,
Pentobarbital.

FIGURE N° 7

Courbes des variations de rétention provoquées par les divers barbituriques

Les documents bibliographiques, rares et fort limités dans leurs conclusions, qu'il nous a été donné de rassembler sur cette influence comparée des barbituriques, sont d'ailleurs en accord avec ce schéma d'ensemble. Ainsi Stormont et Coll (82 bis), dans une étude comparative, sur le Rat, de l'activité hypnotique des barbituriques et de leurs capacités d'induire une synergie renforçatrice des anesthésiques, attribuent au barbital un coefficient thérapeutique inférieur à celui de l'amobarbital.

Le pentobarbital se signale donc comme le moins agressif pour le foie.

Il est certain que nos conditions expérimentales retiennent des doses de barbituriques à la fois trop fortes en tant que doses uniques, car anesthésiques et non pas seulement hypnotiques (ce qui est pourtant l'usage habituel que l'on fait de ces substances) et trop faibles en tant que quantité totale, car nous avons été conduits à déterminer l'influence d'une dose unique et non d'un traitement mettant en œuvre des doses moyennes mais réitérées pouvant provoquer, éventuellement, une sorte d'intoxication chronique.

Si ces essais d'administation unique déterminent une atteinte hépatique, nous comprendrons de ce fait qu'elle soit discrète et qu'ainsi s'imposait la nécessité d'un test sensible d'exploration fonctionnelle hépatique.

Mais nous avons déjà indiqué dans quel esprit de recherche pharmacologique cette étude avait généralement été entreprise. Ce qui ne gêne en rien la transposition de ces conclusions dans le domaine de l'utilisation thérapeutique, ces résultats pouvant être extrapolés du narcotique à l'hypnotique. Les limites de cette agressivité en puissance mériteraient d'être précisées pour l'utilisation longtemps continue de ces neuro-sédatifs.

CONCLUSIONS

L'étude cinétique de la disparition du sang de la Bromosulfonephtaléine constitue un test sensible de clinique et aussi de recherche qui renseigne de façon valable sur l'état de la fonction hépatique.

L'atteinte hépatique provoquée par la mise en anesthésie peut ainsi être décelée par une rétention anormale du colorant.

Des essais effectués sur le Chien avec six barbituriques choisis parmi ceux fréquemment utilisés en thérapeutique et aussi en technique expérimentale pharmacologique, ont permis de reconnaître l'importance comparée de cette atteinte hépatique et de les classer par ordre d'agressivité décroissante, de la façon suivante :

Barbital,
Butabarbital,
Penthiobarbital,
Amobarbital,
Sécobarbital,
Pentobarbital.

Si tous paraissent ralentir les fonctions d'excrétion, les trois premiers, en outre, sidèrent les fonctions de fixation, de stockage hépatique.

C'est au regard de ces deux notions qu'a été établie la classification que nous proposons.

Le pentobarbital se démontre ainsi le mieux toléré.

Les résultats qui se dégagent de ces essais entrepris dans le but d'améliorer une technique expérimentale d'exploration physiologique et dans un souci de recherche pharmacologique, peuvent aussi contribuer à mieux préciser les limites d'utilisation thérapeutique de ces substances.

Vu : le Président de thèse,
R. DELAS.

Vu : le Doyen,
LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 16 décembre 1960.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

(1) **AGID (R.), MIALKE (P.).** — **Action du Nembutal sur les glucides du foie chez le Rat normal, pancréatectomisé « totalement » ou surrénalectomisé.**
C.R. Acad. Sci., 1959, 248, n° 20, 2902.

(2) Ann. Merck. 1933, 281.

(3) **BELKIN (G. A.), CONN (H. O.).** — **Blood ammonia concentration and bromsulfalein retention in upper gastrointestinal hemorrhage.**
New Englcnd J. Med., 1959, 260, n° 11, 530.

(4) **BERMANN (A. L.), SNAPP (E.), IVY (A. C.), ATKINSON (A. J.).** — **The effect of long continued ingestion of oxidized bile acids on the dog and rat.**
Amer. J. digest. Dis., 1940, 7, 280.

(5) **BIZARD (G.), VANLERENBERGHE (J.).** — **Cholérèse et cholérétiques.**
J. Physiologie, 1956, 48, n° 2, 229.

(6) **BIZARD (G.), VANLERENBERGHE (J.).** — **Cholérèse et cholérétiques.**
J. Physiologie, 1956, 48, n° 2, 225.

(7) **BIZARD (G.), VANLERENBERGHE (J.).** — **Cholérèse et cholérétiques.**
J. Physiologie, 1956, 48, n° 2, 224.

(8) **BIZARD (G.), VANLERENBERGHE (J.).** — **Cholérèse et cholérétiques.**
J. Physiologie, 1956, 48, n° 2, 311.

(9) **BIZARD (G.), VANLERENBERGHE (J.).** — **Cholérèse et cholérétiques.**
J. Physiologie, 1956, 48, n° 2, 312.

(10) **BLACKBERG (S. N.), HRUBETZ (Mc).**
J. Lab. and clin. Med., 1937, 22, 1224.

(11) **BORRONI (G.), CAVALCA (A.), CESCON (I.).** — **La clearance epatica alla bromofenolsulfonftaleine (B.S.F.).**
Farmaco. Ed. Pat. Ital., 1955, 10, n° 10, 549.

(12) **BOURNE (W.), BURGER (M.), DREYER (N. B.).**
Surgery, Gynec. and obstetrics., 1930, 51, 356.

(13) **BRAUER (R. W.), PESSOTTI (R. L.).** — **The removal of bromsulphtalein from blood plasma by the liver of the rat.**
J. Pharmacol., 1949, 97, 358.

(14) **BRICHTA (G.), KUHBOCK (J.)., REIMER (E.E.).** — **Prothrombin verbrauch und Bromsulphaleintest bei Blutkrankheiten.**
Dtsch. Arch. klin. Med., 1958, 205, n° 3.

(15) **CAMERON(G. R.), DE SARAM (G. S. W).** — **The effect of liver damage on the action of some barbiturates.**
J. Pathol. and Bacter. Britain, 1939, 48.

(16) **CANTAROW (A.), WIRTS (C. W.). — The effect of dog's bile, certain bile acids and Indian Ink on bilirubinemia and the excretion of Bromsulfalein.**
Amer. J. digest. Dis., 1943, 10, 261.

(17) **CARMICHAEL (E. B.). — Dose mortelle 50 de Pentothal sodique pour le Cobaye et le Rat jeunes et vieux.**
Anaesthesiology, 1948, 8, n° 6, 589.

(18) **CARRAWAY (B. M.). — Pentothal Sodium with nasal Oxygen : A Report of 3810 Cases.**
Anesthesia and Analgesia, 1939, 18, 259.

(19) **CARRAVWAY (C. N.).**
Southern Surgeon, 1940, 9, 312.

(20) **CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), MAXIMIN (M.), WAITZ (R.). — Recherches expérimentales sur l'action cholérétique du chloral et de ses dérivés.**
C. R. Soc. Biol., 1930, 105, 439.

(21) **CHARONNAT (R.), BARGETON (D.), COTTET (J.), VARAY. — Différences d'action pharmacodynamique des principaux sels biliaires.**
Bull. Ass. Etudes Physiol. Pathol. Foie, Nutri., 1947, 1, 287.

(22) **CHEN (K. K.) et Coll. — The response of the Hamster to drugs.**
J. Pharm. Exp. Therap., 1945, 85, 348.

(23) **CHETVERIKOVA (E. P.). — La respiration du tissu hépatique dans les conditions du sommeil provoqué par l'amytal et le nembutal.**
Ukrain. biokh. Zh., 1958, 30, n° 5, 761.

(24) **COLIN (J.), POLONOWSKI (C.). — Les explorations biologiques en pédiatrie,** p. 355.
Expansion scientifique française, 1955.

(25) **COLIN (J.), POLONOWSKI (C.). — Les explorations biologiques en pédiatrie,** p. 361.
Expansion scientifique française, 1955.

(26) **COOK (D. L.), CALVIN (L. D.), KAHN (M. A.). — The use of the cat in the bioassay of choleretic agents.**
J. Pharmacol., 1953, 109, 167.

(27) **CORNELIUS (C.E.), WHEAT (J. D.). — Bromsulphalein clearance in the horse, a quantitative liver function test.**
Amer. J. veter. Res., 1957, 18, n° 67, 369.

(28) **DELAS (R.), ROUX (G.), ROUFFIAC (R.) MORERE (E.). — Influence du chloralose sur l'élimination de la Bromosulfonephtaléine (B.S.P.).**
C. R. Soc. Biol., 1958, 152, n° 5, 860.

(29) **DELCOURT (A.), DOMB (A.). — Action de divers cholérétiques de synthèse sur l'élimination et l'excrétion biliaire de la bromsulfonephtaléine (B.S.P.).**
J. Physiol., 1956, 48, n° 3, 494.

(30) **DELCOURT (R.), DELCOURT (A.), DOMB (A.). — Etude de l'épuration sanguine fractionnée de la bromsulfonephtaléine chez l'Homme normal et dans les affections hépatobiliaires.**
Rev. belge Pathol. Med. exper., 1956, 25, n° 6, 513.

(31) Documentation Spécia. Nesdonal.

(32) **DOST (F. H.), GOETZE (T.). — Ueber die Anwerdung des Bromsulphaleins in der Funktionsdiagnostik der Leber beim Kind.**
Monat. Kinderheilkde Dtsch., 1956, 104, n° 1, 22.

(33) **EVANS (C. I.), TSAI (C.), YOUNG (F. B.). — The behaviour of liver glycogen in experimental animals.**
J. Physiol. Britain, 1931, 73, 67.

(34) **FAUVERT (R.), BENHAMOU (J. P.). — L'exploration fonctionnelle du foie par les clearances combinées de la brome-sulfone-phtaléine et de l'or radioactif.**
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1957, 73, nos 4, 5, 6, 79.

(35) **FAUVERT (R.), BENHAMOU (J. P.), NICOLLO (S.), LOVERDO (A.). — La clearance de l'or colloïdal radioactif (Au 198).**
II. Comparaison avec la clearance de la brome-sulfone-phtaléine (B.S.P.).
Rev. fr. Et. clin. biol., 1958, 3, n° 8, 869.

(36) **FAUVERT (R.), BENHAMOU (J. P.), NICOLLO (S.), LOVERDO (A.). — Etudes cliniques sur les clearances hépatiques.**
Rev. internation. Hépatol. Fr., 1958, 8, n° 7, 525.

(37) **GOLDEN (C.). — Contribution à l'étude de l'anesthésie générale par le Nembutal chez les petits carnivores domestiques.**
Thèse vétérinaire Alfort, 1952.

(38) **GRAFFLIN (A. L.). — The excretion of fluorescein by the liver under normal and anormal conditions observed in vivo with the fluorescence microscope.**
Amer. J. Anat., 1947, 81, 63.

(39) **GRUBER (C. M.), ELLIS (F. W.), FREEDAM (G.). — A toxicological and pharmacological investigation of sodium secbutyl ethyl barbituric acid (Butisol sodium).**
J. Pharmacol. Exper. Therap., 1944, 81, 254.

(40) **GUNTER (M. J.), RALSTON (H.), IVY (A. C.). — Assay of choleretic compounds or variability of liver in response to standard dose of choleretic compounds.**
Methods in medical Research. The Year Book Publishers. Chicago, vol. I, 256.

(40 bis) **HAFKESBRING et Coll. — Effects of repeated anesthesic doses of barbiturates : Nembutal.**
J. Pharmacol. and. Exp. Therap., 1939, 66, 95.

(41) **HANZON (V.). — Liver cell secretion under normal and pathologic conditions studied by fluorescence microscopy on living rats.**
Acta Physiol. Scand., 1952, 28, SUPP. 101, 1.

(42) **HILDEBRAND. — Discussion de la communication de Foerster et Oettel.**
Arch. exp. Pathol. Pharmak., 1954, 222, 244.

(43) **HINES (H. M.), BOYD (J. D.), LEESE (C. E.).**
Amer. J. Physiol., 1926, 76, n° 2, 293.

(44) **HOFFER (R.), VETTER (H.). — Radiogold-und Bromosulphalein-clearance des plasma als klinischer Test der Leberfunktion.**
Strahlentherapie, Dtsch., 1958, 38, n° spécial.

(45) **HOLCK (H. S.), KANAN (M. A.). — Intraveinous lethal doses of amytal in the dog and rabbit and a table of animal dosages compiled from the literature.**
J. Lab. and. clin. Med., 1934, 19, 1191.

(46) **HUGUENARD (P.). — Anesthésie en chirurgie expérimentale.**
Anesthésie et Analgésie, 1955, 12, n° 4, 768.

(47) **HUGUENARD (P.).**
Congrès d'anesthésie, Paris, Oct. 1954.

(48) **IVY (A. C.). — The applied physiology of bile secretion and bile salt therapy.**
J. Amer. med. Ass., 1941, 117, 1151.

(49) **KINSEY (V. E.).**
J. Amer. Pharmac. Assoc., 1940, 39, 229.

(50) **KLEIN (R. J.), LEVINSON (S. A.). — Removal of bromsulfalein from the blood stream by the reticulo endothelial system.**
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1933, 31, 179.

(51) **KREBS (J. S.). — Relation of the metabolism of bromophtalein sodium to its blood clearance in the rat.**
Amer. J. Physiol., 1959, 197, n° 2, 292.

(52) **KREBS (J.), BRAUER (R. W.). — Uptake of bromsulphtalein by the liver of the rat.**
II. Studies with radioactive bromsulphtalein (B.S.P.).
Fed. Proc., 1949, 8, 310.

(53) **KUNTZ (E.). — Zur Frage der Beeinflussbarkeit der Bromsulfophtaleinprobe durch die Serumeiweiss-Fraktionen.**
Klin. Wschr. Dtsch., 1957, 35, n° 14, 722.

(54) **LA BARRE (J.), WANTERS (M.).**
Arch. intern. Pharm. et Therap., 1933, 44, 178.

(55) **LANG (N.). — Diagnose latenter Leberfunktionsstorungen mit einem Bromsulfalein-Dehydrocholsaüre test.**
Klin. Wschr. Dtsch., 1959, 37, n° 17, 931.

(56) **LEBEAU (P.), JANOT (M. M.).**
Traité de Pharmacie chimique, 1955-56, tome III, 1606.

(57) **LERMAN (J.). — Experimentelle Untersuchungen über der Einfluss einiger Schlafmittel auf den Blutzuckerspiegel.**
Ztschr. ges. exp. Med., 1932, 85, 536.

(58) **MAGGIORA (L.), BOTTINO (D.). — L'épuration hépatique de la B.S.P. chez l'enfant bien portant.**
Pédiatr. Fr., 1959, 14, n° 3, 296.

(59) **MAIER (C.). — Uber Leberfunktionsproben.**
Schwiz. med. Wschr., 1959, 89, n° 2, 28.

(60) **MALLET-GUY (P.), MARION (P.), JEANJEAN (R.). — La chirurgie biliaire sous contrôle manométrique et radiologique per-opératoire.**
Masson, édit., 1947.

(61) **MERCIER (M. A.), SESTRIER (M. R.), FABRE (J.). — Activité cholérétique de quelques dérivés de la vanilline.**
J. Physiol., 1956, 48, 643.

(62) **MENDELOFF (A. I.). — Fluorescence of intraveinously administered Rose Bengal appears only in hepatic polygonal cells.**
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1949, 70, 556.

(63) **MILLS (M. A.), DRAGSTEDT (C. A.). — Removal of intraveinously injected bromsulphalein from blood stream of dog ; comparison of removal of intraveinously injected bilirubin and that of bromsulphalein.**
Arch. inter. Med., 1938, 62, 216.

(64) **MULINOS (M. G.).**
J. Pharm. Exp. Therap., 1928, 34, n° 4, 425.

(65) **NEY (H. R.). — Der Bromphtaleintest im peripheren und im Lebervenenblut.**
Klin. Wschr. Dtsch., 1957, 35, n° 4, 180.

(66) **PAGE (I. H.), CORYLLOS (P.).**
J. Pharm. Exp. Therap., 1926, 27, n° 3, 189.

(67) **PEZOLD (F. A.), KESSEL (M.). — Der Bromsulfaleintest in der Leberdiagnostic. Untersuchungen zur Methodik, Bewertung und** klinischer Branchbarkeint.
Dtsch. Arch. klin. Med., 1957, 204, n° 4, 518.

(68) **PEZZUOLI (G.), MONTODSI (W.). — De l'anesthésie dans l'exploration manométrique des voies biliaires.**
Lyon Chirurgical, 1951, 46, n° 5, 587.

(69) Quart J. 1931, 4, 292.

(70) **RADVIN (J. S.), DRABKIN (D. G.), BOTHE (A. E.), HIRST (J. C.). — The effets of amytal anesthesia upon the uterus and its use in obstetrics.**
J. Lab. and clin. Med. 1931, 16, 361.

(71) **RAVN (J.).**
Hospital Tidende, 1933, 76, 1103.

(72) **REYNOLDS (C. H.)., ROSS VEAL (J.), SCHENKEN (J. R.)**
Anesthesia and Analgesia, 1938, 17, 357.

(73) **RICHARDS (R. K.), APPEL (M.). — The barbiturates and the liver.**
Anesthesia and Analgesia, 1941, Mars-Avril, 64.

(74) **ROSENTHAL (S. M.), WHITE E. C.). — Ciinical application of the Bromsulfalein test for hepatic fonction.**
J.A.M.A., 1925, 84, 1112.

(75) **ROTHLIN, SCHALCH.**
Helvet. Physiol. Acta, 1944, 2, 249.

(76) **SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), FRANCK (C.), VIDACOVITCH (M.), GRANDPIERRE (R.). — Etude physiologique de l'action des eaux minérales.**
II. Démonstration expérimentale de l'action des eaux minérales sur l'organisme.
Ann. Inter. Hydrold. Climatol., 1945, 16, 193.

(77) **SAVEL (J.). — A propos de l'essai pharmacodynamique et de la standardisation du pouvoir antitoxique des extraits hépatiques.**
Produits pharmaceutiques, 1960, 15, n° 5, 235.

(78) **SCARBOROUGH (E. M.). — The influence of thyroid feeding on Nembutal poisoning.**
J. of Physiol., 86, 183.

(79) **SCHULTE (T. L.).**
California and Western Med., 1939, 50.

(80) **SHONLE (H. A.). — Barbituric acids containing a secondary amyl group.**
J. Amer. Chem. Soc., 1934, 56, n° 2, 490.

(81) **SHORE (M. L.), ZILVERSMIT (D. B.). — Effect of India in on bromsulphalein excretion phagocytosis and circulation in the liver.**
Amer. J. Physiol., 1954, 177, 436.

(82) **SIEVERS (M. H.), TATUM (A. L.). — Chronic experimental barbital poisoning.**
J. Pharmacol. and Exp Therap., 1931, 42, 217.

(82 bis) **STORMONT (M. F.), LAMPE (I.), BARLOW (O. W.).**
J. Pharm. Exp. Therap., 1930, 37, n° 2, 165.

(83) **STRANSKY (E.). — Untersuchungen über die Pharmakologie der Gallensekretion.**
Z. ges. exp. Med., 1929, 66, 73.

(84) **SWANSON (E. E.). — Sodium propyl-methyl-carbinyl-allyl barbiturate, a chort-acting hypnotic.**
Proc. Soc. Exp. Biol. med., 1935, 32, 1563.

(85) **SWANSON (E. E.), WEAWER (M. M.), CHEN (K. K.). — Repeated administration od Amytal.**
Amer. J. Med. Sc., 1937, 193, 246.

(86) **THOMAS (G.).**
Pittsburgh Med. Bull., 1940, 11 Mai, 434.

(87) **THOMSON (R. A. E.), Mc KAIG (D. B.), MICHAELSON (S. M.). — Bromsulphalein dye retention test in toxicological investigations.**
Proc. Soc. exper. Biol. Med., U.S.A., 1957, 95, n° 2, 243.

(88) **TIFFENEAU.**
Paris Médical, 17 Août 1936, 117.

(89) **VAIZEY (J. M.).**
Brit. J. Anesth., 1938, 15, 55.

(90) **VANLERENBERGHE (J.), BIZARD (G.), GREGOIRE (N.), ROBELET (A.), GUERRIN (F.). — Action de quelques barbituriques sur la sécrétion de bile par le foie de Rat perfusé.**
Anesth. Analg. Réanim. Fr., 1958, 15, n° 5, 901.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 11

PLAN 13

CHAPITRE PREMIER. — *Anesthésie et fonctionnement hépatique* 15

CHAPITRE II. — *Conditions expérimentales* 19

1° Choix de l'animal 19
2° Les barbituriques 20

CHAPITRE III. — *Exploration fonctionnelle hépatique* 23

1° Choix du test 23
a) Choix de la fonction chromopexique 23
b) Choix du colorant 24
2° Technique de l'épreuve à la B.S.P. 26
a) Injection du colorant 26
b) Dosage de la B.S.P. dans le sérum 27
c) Tests réitérés 27
d) Expression des résultats 28

CHAPITRE IV. — *Activité des barbituriques* 29

I. — Barbital 29
Activité anesthésique 29
Influence du barbital sur le fonctionnement hépatique 30
II. — Butabarbital 35
Activité anesthésique 35
Influence du butabarbital sur le fonctionnement hépatique 36
III. — Pentobarbital 42
Activité anesthésique 42
Influence du pentobarbital sur le fonctionnement hépatique 43

IV. — Amobarbital 49
Activité anesthésique 49
Influence de l'amobarbital sur le fonctionnement hépatique 50
V. — Penthiobarbital 56
Activité anesthésique 56
Influence du penthiobarbital sur le fonctionnement hépatique 57
VI. — Sécobarbital 64
Activité anesthésique 64
Influence du sécobarbital sur le fonctionnement hépatique 65

CHAPITRE V. — *Interprétation et discussion des résultats expérimentaux* 71

CONCLUSIONS 75

BIBLIOGRAPHIE 77

Toulouse — Imprimerie du Centre — Dépôt légal 1er trimestre 1961